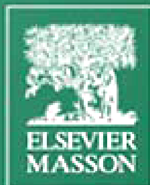

EM|edirect

NÉPHROLOGIE

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques

Alain Kanfer
Olivier Kourilsky
Marie-Noëlle Peraldi
Christian Combe



Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques

Alain Kanfer
Olivier Kourilsky
Marie-Noëlle Peraldi
Christian Combe

3e édition



ELSEVIER
MASSON



ISBN : 978-2-294-73759-6
e-ISBN : 978-2-294-73760-2

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex www.elsevier-masson.fr

Liste des collaborateurs

Alain Kanfer : médecin honoraire de l'hôpital Tenon, ex-chef de service de l'hôpital de jour de médecine de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris (alain.kanfer@noos.fr).

Olivier Kourilsky : Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France ; Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris, France (auka@wanadoo.fr).

Marie-Noëlle Peraldi : professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris (mnperaldi@gmail.com).

Christian Combe : professeur des universités-praticien hospitalier, chef de service, service de néphrologie, transplantation, dialyse, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux (christian.combe@chu-bordeaux.fr).

Préface

Plus de quinze ans après la première édition de l'ouvrage, la néphrologie n'est plus tout à fait la même. Les auteurs ont repris le socle des connaissances déjà exposé précédemment, mais les ont souvent examinées sous un jour différent du fait des nombreux progrès dans la connaissance du mécanisme des maladies rénales. Comme dans les autres disciplines, les apports de la génétique ont été considérables. Les mutations à l'origine des maladies héréditaires rénales sont maintenant parfaitement connues et de diagnostic aisé. Les gènes des protéines des podocytes glomérulaires intervenant dans la perméabilité des glomérules aux protéines ont été clonés chez les enfants atteints de syndromes néphrotiques congénitaux ; il en va de même pour ceux des transporteurs des cellules épithéliales tubulaires dont les mutations sont à l'origine du syndrome de Bartter pour le cotransport Cl-Na-K de l'anse de Henle, du syndrome de Gittelman pour le cotransport Na-Cl sensible aux thiazidiques du tube contourné distal et des acidoses tubulaires pour la H^+ ATPase. Une découverte importante a été la dissection moléculaire des causes du syndrome hémolytique et urémique ciblant les différentes protéines de la voie alterne du complément. La création de souris transgéniques portant ces mutations a procuré des modèles expérimentaux et permis d'identifier les anomalies du phénotype auxquelles les rattacher. À côté des mutations mendéliennes, l'étude des polymorphismes nucléotidiques a détecté des loci de prédisposition comme dans la maladie de Berger ou ceux du gène de l'uromoduline dans les néphropathies interstitielles chroniques. L'étude des biomarqueurs a connu un progrès décisif avec la démonstration du rôle du récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) comme antigène cible d'autoanticorps dans les glomérulonéphrites extramembraneuses. Il s'agit là d'un élément majeur du diagnostic puisque présent chez la majorité des patients, et également du pronostic pouvant faire prévoir le risque de résistance au traitement. Des progrès importants ont été obtenus avec une approche totalement différente, celle des études épidémiologiques que ce soit avec les cohortes ou les registres. Un point essentiel a été de reconnaître le fait qu'une insuffisance rénale, même débutante, était un facteur de risque majeur des accidents cardiovasculaires à l'égal de l'âge, du tabagisme et de l'hypercholestérolémie. Le traitement des maladies rénales s'est enrichi de nouveaux protocoles efficaces avec l'utilisation des anticorps monoclonaux. Citons le rituximab, un anticorps dirigé contre l'antigène CD 20 des lymphocytes B, qui a transformé le pronostic des vascularites et des syndromes néphrotiques et l'éculizumab, un anticorps monoclonal contre la fraction C 5 du complément utilisé dans le syndrome hémolytique et urémique. En revanche, peu de progrès ont été faits dans les traitements immunosuppresseurs chez les malades transplantés ou l'hémodialyse si ce n'est, dans le dernier cas, le développement de petits appareils facilitant la dialyse à domicile.

En 2014, les enjeux sont encore nombreux. Essayons de les résumer : il n'existe pas encore de médicament supprimant de manière totale et définitive le rejet du

greffon rénal ; afin de mieux copier la fonction rénale sur les 24 heures, des reins artificiels de petit volume et portables seraient les bienvenus ; nous ne possédons pas de biomarqueurs de l'insuffisance rénale chronique indiquant à quel moment la fibrose rénale devient irréversible ni de traitement susceptible de l'arrêter ou de la faire régresser.

Les maladies rénales sont une cause majeure de maladies chroniques dont la prévalence dans la population augmente régulièrement. Selon le concept développé par Elias Zerhouni, lorsqu'il dirigeait le *National Institute of Health*, il conviendrait de définir des biomarqueurs permettant de connaître la susceptibilité du patient aux maladies rénales (prédiction) et sa sensibilité aux différents traitements (personnalisation), d'essayer d'obtenir la correction des désordres moléculaires avant l'apparition des signes cliniques, ce qu'il appelle la préemption et de conseiller au malade un style de vie adapté, ce qui nécessite sa participation. Comment la médecine dite des quatre P peut-elle s'appliquer à la néphrologie ? Les auteurs de cet ouvrage nous détaillent les voies pour y parvenir.

Raymond Ardaillou
Membre de l'Académie nationale de médecine

Avant-propos de la 3e édition

La décennie écoulée en néphrologie

La discipline « néphrologie » a, au cours des dernières années, connu des évolutions majeures, conséquences de modifications épidémiologiques et de progrès diagnostiques et thérapeutiques importants. En les incluant dans cette nouvelle édition, nous nous proposons, dans le même esprit que précédemment, d'accompagner dans leur *pratique clinique et thérapeutique* non seulement les néphrologues, mais aussi les médecins de toutes spécialités, qui sont ou seront confrontés à l'une ou l'autre des situations décrites dans l'ouvrage.

Quelques-uns des faits marquants de la décennie passée sont indiqués ci-après :

- la part croissante prise par la néphropathie diabétique et l'hypertension artérielle comme causes de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale chronique terminale ; les patients, souvent âgés, sont exposés à un risque élevé de complications cardiovasculaires pendant le traitement par dialyse ou après transplantation, dont elles augmentent le coût ;
- la « redécouverte » du rôle majeur que jouent les protéines du complément avec de nouvelles définitions et prises en charge de pathologies telles que les glomérulonéphrites membrano-prolifératives ou les microangiopathies thrombotiques ;
- la mise en évidence des cibles antigéniques jusque-là si mystérieuses des glomérulopathies extramembraneuses ;
- les progrès spectaculaires dans la connaissance des anomalies génétiques responsables des néphropathies familiales notamment kystiques, et de leurs mécanismes pathogéniques, permettant d'entrevoir des possibilités de traitement ciblé ;
- les progrès dans la connaissance des mécanismes de la fibrose rénale, soulignant le rôle nocif ou protecteur de cytokines ou de facteurs de croissance, avec là encore de possibles implications thérapeutiques à venir ;
- la confirmation par les données de la « médecine fondée sur les preuves » (*evidence-based medicine*) de l'efficacité des bloqueurs du système rénine-angiotensine pour ralentir, parfois arrêter, l'évolution de la néphropathie diabétique, des glomérulopathies et des néphropathies hypertensives vers leur stade terminal ;
- l'augmentation continue de la part prise par la transplantation de rein de donneur vivant, dont le pronostic est meilleur que celui de la transplantation par rein cadavérique ; cette évolution a été permise par des nouveaux textes légaux qui conservent le principe fondamental de non-commercialisation de l'organe transplanté. De plus, dans le domaine de la transplantation, la redéfinition en cours des rejets aigus et le rôle délétère crucial des anticorps anti-HLA sont à l'origine de nouvelles définitions des rejets, de nouvelles prises en charge et d'un recul des barrières immunologiques de la transplantation ;
- enfin, le rôle croissant de l'éducation thérapeutique qui, en informant le patient, permet sur le long terme une meilleure prise en charge.

Nous souhaitons que ce livre puisse permettre la mise à jour des connaissances et des recommandations en néphrologie, et servir ainsi au développement professionnel continu rendu obligatoire par nos autorités de tutelle. Nous espérons surtout que cet ouvrage, au-delà de son intérêt pratique, donnera au lecteur le désir d'approfondir sa connaissance des maladies rénales et de leurs conséquences.

Avant-propos de la 2e édition

Dans chacun des 13 chapitres de ce manuel, nous avons souhaité, dans l'esprit de la collection, résumer les connaissances actuelles des mécanismes des maladies, exposer leurs caractères biocliniques, radiologiques, anatomopathologiques, et préciser leur traitement. Nous avons voulu que les méthodes et indications thérapeutiques soient assez détaillées pour pouvoir être mises en pratique aisément, rapidement si l'urgence l'impose, le plus souvent en milieu hospitalier. Nous nous adressons plus particulièrement aux internes et aux chefs de clinique de la spécialité, mais aussi aux spécialistes d'autres disciplines, aux internistes et aux généralistes, qui ont souvent à prendre en charge des patients atteints de néphropathies ou de troubles hydroélectrolytiques. L'inclusion, traditionnelle, de ces derniers dans un livre consacré à la néphrologie répond à la physiologie puisque le rein joue un rôle primordial dans l'homéostasie du milieu intérieur.

Les maladies rénales peuvent paraître relativement rares ; cependant, nombre d'entre elles évoluent vers l'insuffisance rénale chronique et le traitement par dialyse. Ceci représente une contrainte personnelle considérable et un poids économique très lourd, de l'ordre de 1,5 à 2 % du budget de la Santé en France. Destiné à aider le lecteur dans sa pratique quotidienne, ce livre voudrait aussi l'encourager à participer aux progrès dans la connaissance, le traitement et la prévention des néphropathies et de l'insuffisance rénale.

Liste des abréviations

ADPKD Polykystose rénale autosomique dominante
AGE Produits de glycation avancés (*advanced glycation end products*)
AM Acidose métabolique
ANCA Auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires
ANF Facteur natriurétique auriculaire
ARA II Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AT Acidose tubulaire
CIVD Coagulation intravasculaire disséminée
CYC Cyclophosphamide
DEC Déshydratation extracellulaire
DFG Débit de filtration glomérulaire
DFGe Débit de filtration glomérulaire estimé
DI Diabète insipide
DPT Dilatation percutanée transluminale
EER Épuration extrarénale
FRP Fibrose rétropéritonéale
GEM Glomérulonéphrite extramembraneuse
GN Glomérulonéphrite
GNA Glomérulonéphrite aiguë
GNAPS Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique
GNMP Glomérulonéphrite membranoproliférative
GNRP Glomérulonéphrite rapidement progressive
GPA Granulomatose avec polyangéite
GTTK Gradient transtubulaire de potassium
HAD Hormone antidiurétique
HD Hémodialyse
HIVAN Néphropathie associée au virus de l'immunodépression humaine
HSF Hyalinose segmentaire et focale
HTA Hypertension artérielle
IEC Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IRA Insuffisance rénale aiguë
IRC Insuffisance rénale chronique
IRCT Insuffisance rénale chronique terminale
IRM Imagerie par résonance magnétique
LED Lupus érythémateux disséminé
MAT Microangiopathie thrombotique
MBG Membrane basale glomérulaire
MKM Maladie kystique de la médullaire
MMF Mycophénolate mofétil
MRC Maladie rénale chronique

NB	Néphropathie des Balkans
NG	Néphropathie glomérulaire
NIA	Néphrite interstitielle aiguë
NIC	Néphrite interstitielle chronique
NICA	Néphrite interstitielle chronique des analgésiques
NICL	Néphrite interstitielle chronique du lithium
NIgA	Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)
NL	Néphrose lipoïdique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAM	Polyangéite microscopique
PAN	Périartérite noueuse
PBR	Ponction-biopsie rénale
PR	Purpura rhumatoïde
PTH	Hormone parathyroïdienne
PTH_{rp}	PTH-*related protein*
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
RVR	Reflux vésicorénal
SHR	Syndrome hépato-rénal
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SN	Syndrome néphrotique
SNLGM	Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
TA	Trou anionique
U/P	Rapport des concentrations urine/plasma
UF	Ultrafiltration
VEGF	*Vascular endothelial growth factor*
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

En hommage au professeur Gabriel Richet.

Néphropathies glomérulaires

Glomerular diseases

1

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot, Paris France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

Les néphropathies glomérulaires (NG), néphropathies diabétiques exclues, sont responsables d'environ 10 à 15 % des insuffisances rénales terminales en France, dans la plupart des pays européens et aux États-Unis. Le mécanisme de nombreuses NG est au moins en partie immunologique, comme le suggèrent les dépôts d'immunoglobulines, de complexes immuns, les cellules de l'immunité et la présence d'anticorps circulants de divers types. Les NG sont anatomiquement caractérisées par : (a) des lésions de la matrice extracellulaire, mésangium et membrane basale glomérulaire avec présence de dépôts d'immunoglobulines, de composants du complément, de fibrine ou de dérivés ; et/ou (b) des lésions des cellules propres (résidentes) du glomérule ; et/ou (c) la prolifération des cellules résidentes du glomérule ou l'infiltration du glomérule par des cellules d'origine sanguine (polynucléaires, lymphocytes, macrophages). Ces anomalies sont associées de façon variable selon le type, inflammatoire ou non, de la glomérulopathie. Elles entraînent des troubles de la perméabilité glomérulaire avec protéinurie (sélective ou non) et hématurie microscopique ou macroscopique. Les syndromes glomérulaires peuvent selon les cas réaliser un syndrome néphrotique, un syndrome néphritique aigu, un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, une glomérulopathie d'évolution chronique. De nombreuses NG sont, en l'absence de cause décelable, dites idiopathiques ; d'autres sont secondaires à des maladies générales : diabète, lupus, cryoglobulinémie, infections bactériennes ou par le VIH (cette dernière traitée dans le chapitre suivant), angéites aiguës nécrosantes, cancers, amylose notamment. Le diagnostic histologique par ponction biopsie rénale permet de préciser le pronostic et aide à la décision thérapeutique dans la majorité des cas de NG de l'adulte ; chez l'enfant, on renonce à la biopsie en cas de syndrome néphrotique pur ou de syndrome néphritique aigu. Alors que les NG secondaires et certaines NG idiopathiques relèvent de traitements étiologiques ou étiopathogéniques, parfois controversés, la plupart des NG, qu'elles soient idiopathiques ou secondaires, voient leur pronostic amélioré par un traitement non spécifique antihypertenseur et/ou antiprotéinurique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), capables de ralentir, parfois d'arrêter, la progression de la néphropathie et la détérioration de la fonction rénale.

Mots clés : Glomérulopathies ; Protéinurie ; Hématurie ; Insuffisance rénale ; Immunopathologie ; Maladies de système

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00001-8

Abstract

Glomerulopathies, diabetic nephropathies being excluded, account for about 10–15 % of end-stage renal diseases in France, many European countries and the United States. Pathophysiology of many glomerulopathies is dependent on immune mechanisms, as shown by the presence of immunoglobulins, immune complexes and immune cells (as indicated above), and the evidence of circulating antibodies. Pathological findings include : (a) damage of extracellular matrix, i.e. glomerular basement membrane and the mesangium, with the deposition of immunoglobulins, complement components, fibrin (or derivatives) ; and/or (b) damage of structural (resident) glomerular cells ; and/or (c) proliferation of resident cells or of infiltrating cells (polymorphonuclears, lymphocytes, macrophages). Such lesions are variously arranged, according to the type (inflammatory or not) of glomerular disease. Consequently, glomerular permeability is impaired, with the occurrence of proteinuria (albuminuria) and microscopic or gross hematuria. Syndromes of glomerular diseases comprise : nephrotic syndromes, acute nephritic syndrome, rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritides, chronic glomerulonephritides. Glomerulopathies may be either idiopathic, or secondary to various systemic diseases, such as lupus, cryoglobulinemia, bacterial or viral infections (VIH infection is dealt within another chapter of the book), vascularitidites, cancers, amyloidosis. Renal biopsy has to be performed in almost every adult patient, whereas it has only very few indications for nephrotic or nephritic syndrome in children. While some glomerulonephritides are treated with specific (sometimes controversial) therapies, almost all secondary as well as idiopathic glomerulonephritides benefit from non-specific antiproteinuric/antihypertensive drugs, i.e. angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor antagonists (ARA), able to slow or even stop the progression of the disease.

Keywords: Glomerulopathies; Proteinuria; Hematuria; Chronic kidney disease; Immunopathology; Systemic diseases

1.1 Données sur la structure du glomérule

Le glomérule est une sphère mesurant environ 200 μ de diamètre et qui possède un pôle vasculaire dans lequel arrive l'artériole afférente, et un pôle urinaire en continuité avec le tube contourné proximal (Figures 1.1 et 1.2). L'artériole efférente émerge au pôle vasculaire et forme avec la macula densa l'appareil juxtaglomérulaire. Les capillaires forment un système porte artériel entre les artérioles afférente et efférente et constituent le floculus. L'enveloppe du glomérule s'appelle la capsule de Bowman et est constituée de cellules épithéliales pariétales aplaties qui sont en continuité avec les cellules épithéliales du tube contourné proximal. En dehors de ces cellules épithéliales pariétales, il existe trois types de cellules glomérulaires : les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. L'organisation est la suivante : l'artériole afférente se divise en six à huit branches qui donnent chacune naissance à des capillaires constituant un lobule. Un lobule comprend donc :

- trois ou quatre capillaires tapissés de cellules endothéliales fenestrées ;
- au centre, une tige mésangiale constituée de cellules mésangiales (qui ont des caractéristiques communes avec les cellules musculaires lisses) et de la matrice mésangiale ;

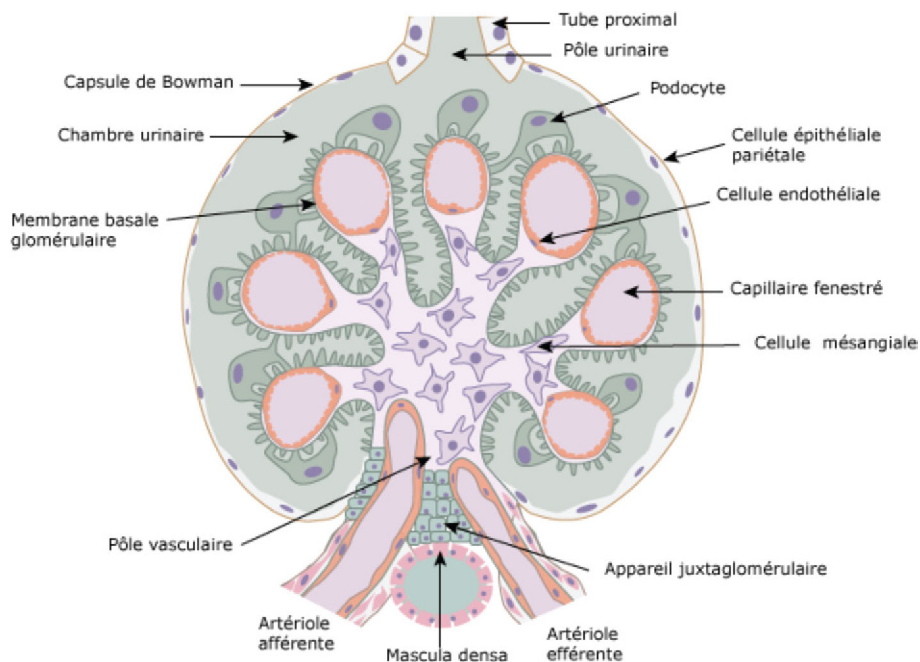


Figure 1.1 Schéma de la structure glomérulaire normale.
Source : Collège national des Enseignants de Médecine Interne (Thomas Hanslik, Adrien Flahault) avec l'autorisation de l'Université Médicale Virtuelle Francophone.

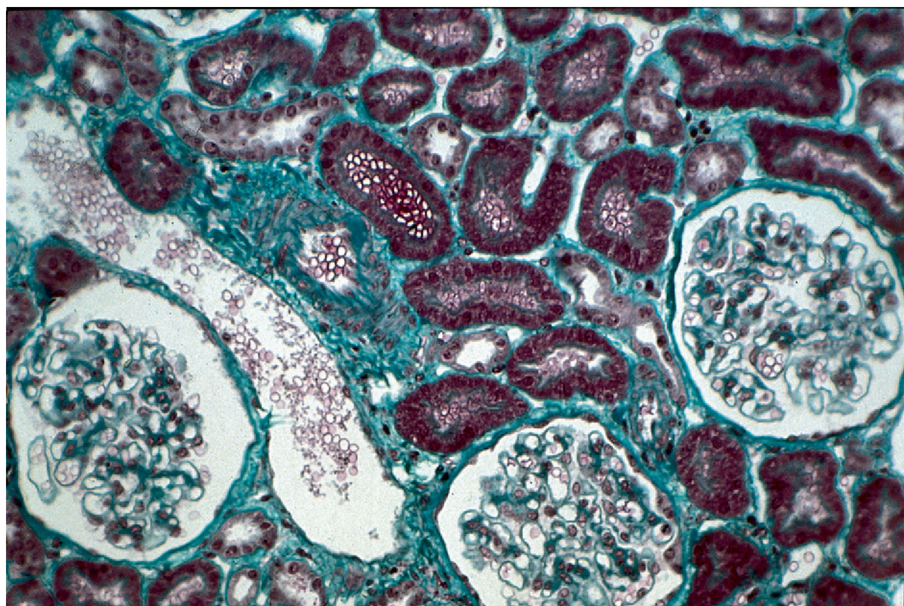


Figure 1.2 Microscopie optique. Glomérules normaux.

- et sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG), des podocytes qui sont de volumineuses cellules en forme de pieuvre avec des prolongements cellulaires appelés pédicelles qui reposent sur la MBG.

La MBG sépare les podocytes des cellules endothéliales et mésangiales. Elle comprend trois couches (lamina rara externa, lamina densa et lamina rara interna) et est constituée de collagène IV, de laminine, du nidogène (ou enactine) et de protéoglycans.

La fente de filtration est un espace limité par la MBG (lamina rara externa) et par les pédicelles des podocytes. La néphrine et la podocine sont deux protéines majeures du diaphragme de fente.

1.2 Les syndromes glomérulaires

1.2.1 Sémiologie analytique

Les signes principaux des néphropathies glomérulaires (NG) (Encadré 1.1) sont la protéinurie, l'hématurie et l'hypertension artérielle (HTA) qui peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. La protéinurie est constante dans les NG, composée majoritairement d'albumine (> 50 % de la protéinurie), dite sélective quand l'albumine en représente plus de 80 %. L'abondance de la protéinurie varie selon le type de la néphropathie, la phase de la maladie, certains facteurs intercurrents. Au cours de la maladie de Berger (NG à dépôts mésangiaux d'IgA), la protéinurie est souvent discrète (< 1 g/24 h) et peut être intermittente. Dans la néphrose lipoïdique (NL), la protéinurie dépasse souvent 10 g/24 h.

L'HTA est présente chez environ 30 % des patients ayant une NG primitive, souvent précoce, détectée même en l'absence de diminution significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) ; sa prévalence augmente en cas d'insuffisance rénale.

La protéinurie (albuminurie) implique une anomalie de la perméabilité (ou « permsélectivité ») glomérulaire :

- par diminution de l'électronégativité de la MBG qui normalement s'oppose à la filtration de l'albumine elle-même négativement chargée ;
- par lésions structurales de la MBG permettant le passage de protéines de poids moléculaire élevé, comme l'albumine (70 000 daltons) ; et/ou par élévation de la pression de filtration intraglomérulaire, dépendante ou non d'une HTA systémique.

Encadré 1.1 Éléments du syndrome glomérulaire (diversement associés)

Protéinurie isolée (asymptomatique)
Syndrome néphrotique : protéinurie supérieure à 3 g/24 h avec hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et œdèmes
Hématurie microscopique (asymptomatique)
Hématurie macroscopique indolore, sans caillots, avec érythrocytes déformés
Hypertension artérielle
Diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale progressive

L'hématurie des NG est de mécanisme incertain, peut-être liée à des ruptures de la MBG telles qu'elles ont été observées au microscope électronique dans un certain nombre d'affections.

L'HTA des NG est également de mécanisme mal connu, probablement non unique, impliquant rétention hydrosodée avec hypervolémie dans certains cas, hypercatécholaminémie ou hyperangiotensinémie dans d'autres situations. Protéinurie, hématurie, hypertension sont de sévérité variable et sont associées diversement ; leur regroupement en syndromes glomérulaires est décrit ci-après.

1.2.2 Le syndrome néphrotique (SN) et ses complications

Il est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/24 h, faite majoritairement d'albumine, avec hypoalbuminémie (< 30 g/L) et le plus souvent œdèmes déclives : une hypogammaglobulinémie et une hyperlipidémie sont souvent présentes. Toutes les glomérulopathies peuvent entraîner un SN.

Le mécanisme de la rétention hydrosodée du SN est détaillé dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques ».

Le SN a ses complications propres, indépendantes du type de l'affection glomérulaire. Des épanchements séreux transsudatifs affectant la plèvre, le péricarde et le péritoine dans les cas de rétention hydrosodée massive, réalisent une anasarque.

Les thromboses compliquent l'évolution d'environ 25 % des SN : phlébite des membres inférieurs ou des veines iliaques et thromboses des veines rénales (TVR) principalement ; l'atteinte d'autres veines ou des artères est rare. La TVR affecte plus particulièrement les patients atteints de glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM). Elle peut être révélée par une embolie pulmonaire, ou rarement par des signes locaux (gros rein douloureux) ou par une hématurie macroscopique. Elle est souvent latente, détectée par un examen d'imagerie, dont l'indication systématique reste discutée : échographie-Doppler ; angiographie ou angioscanner ; imagerie par résonance magnétique (IRM) montrant l'image directe de la thrombose. L'IRM apparaît comme un examen fiable et non invasif pour le diagnostic de TVR. Chez le petit enfant, les phénomènes thrombotiques sont plus graves que chez l'adulte, atteignent plus volontiers les territoires artériels et sont favorisés par des épisodes de déshydratation extracellulaire. Le mécanisme des thromboses est imparfaitement connu. L'état d'hypercoagulabilité commun à tous les SN, corrélé avec le degré d'hypoalbuminémie, est un facteur favorisant associant :

- hyperplaquettose et hyperagrégabilité plaquettaire ;
- élévation des concentrations plasmatiques de protéines de la coagulation : facteur V, facteur VIII, fibrinogène (par synthèse hépatique exagérée) ;
- diminution de la concentration plasmatique des anticoagulants naturels : antithrombine III et protéine S libre (par perte urinaire accompagnant la protéinurie) ;
- état hypofibrinolytique de mécanisme complexe.

L'hypovolémie, l'hyperviscosité (liée à l'hyperfibrinogénémie), la corticothérapie favorisent les accidents thrombotiques. Il est possible qu'en plus de l'hypercoagulabilité systémique, des phénomènes d'activation intrarénale de la coagulation aient un rôle dans la constitution des TVR. Le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de thrombose

(périphérique ou rénale) constituée, avec ou sans signes cliniques ; il doit être prolongé pendant plusieurs mois, ou jusqu'à la rémission ou la guérison du SN. L'anticoagulation prophylactique au cours de tout SN, ou de toute GEM avec SN, est controversée : systématique pour certains auteurs quand l'albuminémie est inférieure à 20 g/L, réservée aux patients ayant un antécédent de thrombose ou ayant un facteur surajouté de thrombose, par exemple alitement prolongé, intervention chirurgicale, obésité.

Les infections sont devenues une complication rare des SN à redouter surtout chez le petit enfant : pneumonies et péritonites sont les principales. Elles sont favorisées par la diminution des IgG plasmatiques.

L'hyperlipidémie est présente dans la majorité des cas de SN, associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. La cholestérolémie est de l'ordre de 3 à 5 g/L (7,7 à 12,8 mmol/L) dans la plupart des cas, avec élévation prédominante des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) et baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL). La cholestérolémie et l'albuminémie sont corrélées inversement. Les mécanismes de l'hyperlipidémie du SN sont multiples : augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines (associée à celle de l'albumine) ; diminution du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité lipoprotéine lipase. L'hyperlipidémie du SN disparaît quand le SN guérit ou régresse. Les conséquences cliniques de l'anomalie lipidique du SN sont incertaines ; certaines études ont révélé une augmentation du risque d'insuffisance coronarienne, mais d'autres études n'ont pas confirmé ce fait. En conséquence la mise en route d'un traitement hypocholestérolémiant systématique est controversée. Les fibrates sont de maniement difficile en raison du risque important de rhabdomyolyse aiguë. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont un risque moindre de rhabdomyolyse et peuvent être prescrits si le risque coronarien apparaît élevé chez un patient particulier, en surveillant la concentration sérique de CPK en début de traitement.

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle complique l'hypovolémie présente dans certains types de SN, principalement la NL ; l'insuffisance rénale régresse rapidement sous corticothérapie.

Un état de dénutrition peut être observé chez le petit enfant au cours de SN avec protéinurie massive, prolongée rebelle au traitement.

1.2.3 Syndrome néphritique aigu

C'est l'expression clinique d'une affection glomérulaire d'installation (ou d'exacerbation) brusque. Elle entraîne une rétention rénale élective de sodium, associant une réduction brutale du DFG et le maintien de la réabsorption rénale de sodium. Les lésions glomérulaires sont inflammatoires. Le syndrome néphritique aigu associe l'installation en moins de 48 heures des signes suivants : œdèmes généralisés ; HTA hypervolémique hyporéninémique avec souvent œdème pulmonaire ; protéinurie ; hématurie : microscopique abondante (> 100 000/min) ou macroscopique ; insuffisance rénale souvent modérée (créatininémie 150–300 µmol/L), parfois sévère oligoanurique. Le syndrome néphritique aigu est rapidement réversible. En raison du risque d'œdème viscéral, l'hyperhydratation doit être traitée d'urgence par injection intraveineuse d'un diurétique de l'anse. Les principales causes du syndrome néphritique aigu apparaissent dans l'Encadré 1.2.

Encadré 1.2 Causes principales du syndrome néphritique aigu

Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
Poussée de glomérulonéphrite membranoproliférative
Poussée aiguë d'une glomérulopathie à dépôts d'IgA
Vascularite aiguë

1.2.4 Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive

Il comporte l'installation, en deux à huit semaines environ, des signes suivants : protéinurie d'abondance variable, avec parfois SN et œdèmes ; hématurie microscopique ou macroscopique ; IRA ou rapidement progressive avec à l'admission créatininémie atteignant ou dépassant 600 ou 700 mol/L, et souvent oligurie. L'HTA est inconstante, peu sévère en règle générale. Le syndrome est plus fréquent chez l'adulte que le syndrome néphritique aigu. Il correspond dans la majorité des cas à une glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire (croissants). L'affection peut être soit primitive, soit déclenchée par des anticorps anti-MBG, soit dépendante d'une vascularite aiguë nécrosante, soit satellite d'un état infectieux bactérien. L'insuffisance rénale peut nécessiter une séance d'épuration extrarénale d'urgence.

1.2.5 Insuffisance rénale progressive des néphropathies glomérulaires : mécanismes et implications thérapeutiques

Des mécanismes communs, démontrés chez l'animal d'expérience et pour certains d'entre eux chez l'homme, prennent part dans l'évolution des NG chroniques vers l'insuffisance rénale, indépendamment de leur type immunopathologique et histologique :

- l'insuffisance rénale progressive des NG est due à plusieurs facteurs :
  - diminution de la surface filtrante du glomérule,
  - diminution de la perméabilité hydraulique membranaire,
  - sclérose segmentaire, puis globale du glomérule,
  - présence de lésions vasculaires et de lésions tubulo-interstitielles associées qu'aux lésions glomérulaires. L'insuffisance rénale est mieux corrélée avec les lésions tubulo-interstitielles qu'avec les lésions glomérulaires elles-mêmes, sauf en cas de prolifération extracapillaire majeure ;
- l'HTA est un facteur démontré de progression des NG, notamment de la néphropathie diabétique et de la hyalinose segmentaire et focale (HSF). L'hypertension peut être nocive par plusieurs mécanismes : constitution de lésions rénales microvasculaires ; élévation de la pression intraglomérulaire avec lésions endothéliales et augmentation de la protéinurie ;
- l'angiotensine II, par l'intermédiaire de ses récepteurs rénaux AT1 artériolaires et glomérulaires, élève la pression intraglomérulaire, contribue à augmenter la protéinurie, favorise la synthèse de collagène et inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire. De plus, un effet synergique profibrosant de l'aldostérone et de l'angiotensine II est probable ;

- il existe une relation entre le degré de la protéinurie et l'évolutivité des maladies rénales : ce fait apparaît en particulier établi pour l'ensemble des NG ;
- divers composants de la protéinurie participent probablement à la création des lésions tubulo-interstitielles et de la sclérose rénale par leurs effets cytotoxiques pour les cellules tubulaires, et leurs effets pro-inflammatoires, profibrosants et hyperplasiants : albumine, cytokines, facteurs de croissance (*insulin-growth factor* ou IGF, *transforming growth factor-beta* ou TGF-β), transferrine, composants réactifs du complément. De plus, la réabsorption des protéines par les cellules tubulaires crée des lésions tubulaires, visibles en microscopie optique, qui sont elles-mêmes sources de fibrose interstitielle. L'hyperlipidémie pourrait elle-même avoir un rôle nocif par apport de lipoprotéines peroxydées cytotoxiques.

Conformément à ces données, des traitements antihypertenseurs et antiprotéinuriques (non spécifiques, non immunologiques) ont été prescrits dans le cadre de larges études multicentriques. Les résultats de ces traitements peuvent être résumés ainsi :

- les bloqueurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont un effet bénéfique net sur l'évolution à long terme des glomérulopathies diabétiques, et sur l'évolution des glomérulopathies non diabétiques avec protéinurie abondante supérieure à 2 g/24 h ;
- le bénéfice rénal des IEC apparaît supérieur à celui des autres antihypertenseurs en raison d'un effet propre de réduction de la protéinurie obtenu par cette classe de médicaments.

En pratique, les buts du traitement non spécifique/non immunologique des NG sont de ramener la pression artérielle à 130/80 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h, et de réduire la protéinurie à moins de 0,5 g/24 h. Cette recommandation s'applique à toutes les NG chroniques, quel que soit leur type histologique.

1.3 Néphrose lipoïdique (NL) ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SNLGM)

1.3.1 Définitions, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

On regroupe sous le terme de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) un SN primitif qui regroupe deux variants histologiques :

- le SNLGM ;
- et la HSF primitive.

Dans les deux cas, le tableau est dominé par la présence d'une protéinurie sélective massive (> 3 g/24 h) et d'une hypoalbuminémie (< 30 g/L).

Le SNLGM se caractérise par l'absence de lésions glomérulaires visibles en microscopie optique et l'absence de dépôts d'immunoglobulines ou de compléments en immunofluorescence. L'atteinte glomérulaire n'est habituellement pas associée

à une infiltration de cellules sanguines ou de prolifération de cellules résidentes. En microscopie électronique, les pieds (pédicelles) des cellules épithéliales viscérales (podocytes) sont fusionnés. Cet aspect est non spécifique et souvent observé en cas de protéinurie néphrotique. Le SNLGM représente 75 % des SN de l'enfant et 10 à 15 % des SN de l'adulte. Chez l'enfant, elle atteint plus souvent le garçon que la fille, le plus souvent entre trois et dix ans. Certains enfants ont des antécédents atopiques, de signification incertaine quant à leur relation avec la néphropathie. Chez l'adulte, de nombreux cas de SNLGM ont été décrits en association avec la maladie de Hodgkin. Le SN peut être révélateur du lymphome ou annonciateur d'une rechute. L'évolution du SN est parallèle à celle de l'hémopathie. Des SNLGM ont également été décrits chez l'adulte après prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La HSF primitive est moins fréquente chez les jeunes enfants (15 à 20 % des SN de l'enfant) et, contrairement au SNLGM, est associée à des lésions histologiques (hyalinose segmentaire, sclérose glomérulaire) et est une pathologie beaucoup plus hétérogène. Chez l'adulte comme chez l'enfant, la HSF primitive peut survenir d'emblée ou compliquer un SNLGM (cf. partie 1.4 "Hyalinose segmentaire et focale", chapitre HSF).

1.3.2 Signes et diagnostic du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes

Le signe constant du SNLGM est le SN qui est pur dans 90 % des cas chez l'enfant. Le SN est d'installation brusque avec prise de poids de plusieurs kilogrammes en quelques jours. Les œdèmes sont constants avec parfois ascite, épanchement pleural, épanchement péricardique. La protéinurie peut dépasser 10 g/24 h. Elle est sélective, composée pour plus de 80 % d'albumine. La pression artérielle est normale ou basse dans les formes hypovolémiques fréquentes chez l'enfant. Elle est souvent modérément augmentée chez l'adulte de fait de l'hypervolémie fréquemment présente. Une hématurie de faible débit est rarement présente (10 % des cas).

Chez l'enfant, du fait de la fréquence du SNLGM, la biopsie rénale n'est pas indiquée sauf en cas d'atypies biocliniques (hématurie de fort débit, hypocomplémentémie). Le traitement est entrepris devant les seuls éléments cliniques. Chez l'adulte, comme devant tout SN, la biopsie rénale est réalisée.

1.3.3 Physiopathologie

Les mécanismes pathogéniques des SNI restent mal connus. Les trois faits suivants, protéinurie importante (et donc anomalie de la barrière de filtration), récidives fréquentes et réponse aux corticoïdes, suggèrent la sécrétion par des cellules immunitaires d'un facteur circulant qui altère les fonctions des podocytes. Les hypothèses suivantes sont issues de travaux récents :

- le rôle de l'*Angiopoietin-like 4* (Angptl4) : l'Angptl4 est une adipokine qui joue un rôle crucial dans le métabolisme des lipides. Récemment, des rats transgéniques sur-exprimant cette protéine au niveau podocytaire ont développé des lésions de SNLGM. L'hypersécrétion podocytaire d'Angptl4 interagit avec les charges négatives de la MBG, modifie ces charges et augmente la perméabilité glomérulaire. Des études chez l'homme sont en cours ;

- le rôle de la molécule CD80 : la molécule CD80 (ou B7.1) est une molécule de co-stimulation exprimée par les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes) et par les cellules B. Elle n'est pas exprimée normalement par le podocyte mais son expression peut y être induite en présence de LPS ou de puromycine, mais aussi au cours des néphropathies lupiques et des SNI. L'induction de CD80 s'accompagne d'une désorganisation du cytosquelette des podocytes avec fusion des pieds des pédicelles. Récemment, cinq patients avec récidives de SNI traités par abatacept, un inhibiteur de CD80, ont connu des rémissions complètes prolongées ;
- le rôle de c-MIP : c-MIP est une protéine de 86 kDa qui n'appartient à aucune famille connue et qui a été purifiée à partir de lymphocytes T de patients ave SNLGM. Son expression est augmentée dans les podocytes de SNLGM, mais pas au cours de diverses néphropathies prolifératives. Son expression est également augmentée dans les cellules de Reed-Sternberg en cas de SNLGM associé à une maladie de Hodgkin. La protéine c-MIP favorise l'apoptose, interagit avec la néphrine et avec NF-κB. Son rôle exact reste à définir ;
- les autres facteurs de perméabilité : leur rôle potentiel est discuté dans la partie 1.4 portant sur les HSF dans le chapitre HSF.

1.3.4 Évolution, traitement

En dehors du traitement symptomatique du SN, le traitement du SNLGM repose sur la corticothérapie par prednisone ou prednisolone, selon les schémas suivants :

- chez l'enfant :
  - 2 mg/kg/j pendant quatre semaines sans dépasser 60 mg/j,
  - puis 2 mg/kg tous les deux jours pendant huit semaines,
  - puis 1,5 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis 1 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis 0,5 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis arrêt ;
- chez l'adulte :
  - 1 mg/kg/j pendant quatre semaines,
  - puis diminution lente sur six mois,
  - puis arrêt.

Les mesures associées incluent la restriction sodée, la restriction en glucides d'absorption rapide, une supplémentation en calcium et en vitamine D, une protection gastrique.

La protéinurie est régulièrement surveillée. Trois cas de figure peuvent survenir :

- la rémission complète (corticosensibilité) : elle est obtenue chez 90 % des enfants après une, deux ou trois poussées et chez 60 à 75 % des adultes ;
- la corticodépendance : elle est définie par une rechute survenant lors de la diminution des corticoïdes ou dans les trois mois suivant son arrêt. Le but est alors de maintenir la rémission en évitant à la fois les signes d'intolérance aux corticoïdes et le recours aux immunosuppresseurs. On y parvient quand la rémission peut être obtenue avec une posologie de 0,5 mg/kg un jour sur deux. Au-dessus de cette dose, l'association à un autre traitement s'avère nécessaire pour limiter les effets indésirables de la corticothérapie (en particulier le retard de croissance). On peut alors utiliser les traitements suivants :
  - la ciclosporine souvent utilisée en premier choix. Son efficacité chez l'enfant est rapportée dans au moins 50 % des cas. Le taux résiduel efficace doit être voisin de 100 ng/mL,

   - le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, de plus en plus utilisé chez l'enfant et chez l'adulte. Il induit des rémissions prolongées et permet l'arrêt des autres traitements. Les effets indésirables sont rares. Cet anticorps pourrait agir en modulant les interactions entre lymphocytes T et lymphocytes B, mais il pourrait agir aussi directement sur le podocyte à la surface duquel il se lie via une sphingomyéline exprimée à la membrane podocytaire,
   - le cyclophosphamide (CYC) ou le chlorambucil. Ils sont de moins en moins utilisés du fait de leurs effets secondaires (cytopénies, risques infectieux, risques oncogènes à long terme, et surtout risque gonadique avec azoospermie),
   - le lévamisole (Solaskil®) dont le mode d'action dans le SNLGM reste inconnu peut permettre une épargne en stéroïdes ;
- la corticorésistance : elle est définie par la non-réponse au traitement. Elle concerne 10 % des enfants. On recommande alors chez l'enfant :
   - de faire une biopsie rénale à la recherche de lésions de HSF ou de prolifération mésangiale diffuse,
   - de rechercher des mutations dans des gènes codant pour des protéines podocytaires (par exemple, néphrine, podocyne),
   - de tenter un traitement par la ciclosporine (ou le tacrolimus) qui peut, dans 30 à 50 % des cas, permettre une rémission. On peut ajouter, en cas de rémission partielle, du mycophénolate mofétil (MMF).

Chez l'adulte, la ciclosporine est également prescrite en cas de corticorésistance. La place du rituximab n'est pas clairement définie à ce jour.

Dans les formes corticorésistantes, l'évolution se fait dans 40 à 50 % des cas vers l'insuffisance rénale chronique (IRC).

1.4 Hyalinose segmentaire et focale

1.4.1 Définition. Épidémiologie

La HSF est une lésion glomérulaire caractérisée par des lésions glomérulaires focales qui favorisent la sclérose glomérulaire. La HSF est une maladie du podocyte. Elle se traduit cliniquement par une protéinurie et souvent un SN. Elle évolue le plus souvent vers l'IRC terminale et a la particularité de récidiver sur le greffon rénal après transplantation dans environ 35 % des cas. Elle représente 20 % des SN de l'enfant et 40 % des SN primitifs de l'adulte. Chez l'adulte, environ 50 % des cas évoluent vers l'IRC terminale en quatre à huit ans. Les lésions de HSF sont rencontrées avec une fréquence croissante sur les biopsies rénales.

1.4.2 Modèles expérimentaux

Les mécanismes de constitution de la HSF sont l'objet de nombreuses études, parce que la lésion ressemble aux formes débutantes de sclérose glomérulaire globale caractéristique du rein urémique, i.e. des lésions de l'insuffisance rénale terminale quelle que soit la néphropathie initiale. L'élucidation de ces mécanismes pourrait contribuer à l'institution de traitements tendant à ralentir l'évolution de l'IRC. La reproduction

expérimentale de la HSF fait appel à des modèles comportant soit une protéinurie massive (SN par injection d'aminonucléoside de puromycine), soit une réduction néphronique par ablation de 3/4 à 5/6 du tissu rénal avec hyperpression intracapillaire et augmentation du DFG dans les néphrons restants.

Dans ces modèles expérimentaux chez le rat, les rôles respectifs restent à établir dans la genèse des lésions hyalines et scléreuses :

- du traumatisme endothélial lié à l'hyperpression glomérulaire ;
- du détachement des cellules glomérulaires épithéliales viscérales de la MBG consécutif à l'hypertrophie ;
- de la protéinurie elle-même ;
- de diverses substances fibrogènes produites localement par les cellules glomérulaires structurelles endothéliales ou mésangiales lésées, ou par des macrophages : cytokines cytotoxiques, facteurs de croissance, notamment TGF-β.

L'extrapolation à l'homme de données obtenues essentiellement chez le rat doit rester prudente ; les études de biopsies rénales humaines par les méthodes de biologie moléculaire apporteront des données utiles dans ce domaine.

Récemment, des modèles expérimentaux ciblant les podocytes ont été mis au point : souris invalidée pour le gène de l'alpha-actinine 4, modèle avec sur-expression podocytaire de Thy-1.1, hyperexpression podocytaire du récepteur de la toxine diphtérique. Ces modèles ont permis de montrer la déplétion podocytaire et son rôle dans la progression.

1.4.3 Physiopathologie et cadre étiologique des hyalinoses segmentaires et focales chez l'homme

Les lésions de HSF sont soit primitives idiopathiques, soit observées dans de nombreuses situations chez l'homme décrites ci-dessous (Tableau 1.1).

1.4.3.1 Hyalinoses segmentaires et focales secondaires

1.4.3.1.1 Hypertension artérielle. Diabète. Obésité

Ces trois affections peuvent entraîner des lésions d'HSF. Ces conditions exposent à une hypertension et une hyperfiltration glomérulaires qui conduisent à un « stress » mécanique des podocytes et à des modifications structurelles de ces cellules. Plusieurs médiateurs ont été étudiés. L'angiotensine II favorise l'hypertrophie du podocyte et diminue l'expression de la néphrine, une protéine-clé du diaphragme de fente. Le TGF-β diminue l'expression podocytaire des intégrines (molécules d'adhérence), diminuant ainsi l'adhérence du podocyte à la MBG. Les podocytes hypertrophiés se détachent et meurent par apoptose, entraînant ainsi une déplétion en podocytes.

1.4.3.1.2 Causes médicamenteuses

Le pamidronate peut induire des lésions de HSF, peut-être par son effet d'inhibition sur le cytosquelette décrit dans les ostéoclastes. Les immunosuppresseurs peuvent également entraîner des lésions de HSF, soit via l'hypertension (ciclosporine, tacrolimus), soit par diminution de l'expression de la néphrine, comme cela a été démontré avec la rapamycine. Le lithium a également été impliqué dans la survenue d'HSF.

Tableau 1.1 Classification étiologique et clinique des hyalinoses segmentaires et focales (HSF)

Lésions podocytaires	Cadre étiologique	Tableau clinique
Primitives idiopathiques	HSF idiopathique	Syndrome néphrotique
Virales	VIH Parvovirus B19	Syndrome néphrotique inconstant
Médicamenteuses	Héroïne Pamidronate Lithium Sirolimus Produits anabolisants	Syndrome néphrotique
Mutations génétiques	Néphrine Podocine Alpha-actinine 4 TRPC6	Syndrome néphrotique
Secondaires à la réduction néphronique et à l'adaptation fonctionnelle	Reflux vésico-urétéral Dysplasie rénale Oligoméganéphronie Obésité Diabète Hypertension Drépanocytose Glomérulopathies primitives Néphrectomie Néphropathies vasculaires Cardiopathies Allogreffe rénale	Protéinurie souvent non néphrotique
Divers	Prééclampsie Sarcoïdose Syndrome d'Alport	-

1.4.3.1.3 Causes virales

Le parvovirus B19 et surtout le VIH sont responsables de lésions podocytaires. Le VIH-1 infecte directement les podocytes et les cellules tubulaires rénales. Certains gènes du VIH-1 comme le gène *Nef* (Negative Regulatory Factor) ont été directement impliqués dans la survenue des néphropathies du VIH (HIVAN). Le VIH est classiquement associé à la forme avec collapsus du floculus, mais de plus en plus souvent aujourd'hui, la forme dite « classique » de HSF est décrite en association avec ce virus.

1.4.3.1.4 Causes monogéniques

Ces formes seraient responsables d'environ 5 % des HSF, tous âges confondus. Elles sont le plus souvent présentes dans les formes familiales de la maladie, mais des mutations sporadiques ont été décrites, par exemple du gène de la podocine. Les gènes impliqués codent pour des protéines importantes pour la régulation du cytosquelette des podocytes. Les mutations des protéines suivantes ont été impliquées :

- la néphrine, protéine transmembranaire, qui par son segment intracytoplasmique régule la mobilité des filaments d'actine ;
- la podocine, protéine adaptatrice qui facilite la coordination entre néphrine et CD2-AP (*CD2-associated protein*) ;
- la CD2-AP qui maintient l'organisation des filaments d'actine ;
- l'alpha-actinine-4, qui se lie directement aux filaments d'actine et est indispensable à la morphologie normale du podocyte ;
- le canal TRPC6 (*transient receptor potential cation channel 6*), canal calcique indispensable à la polymérisation des filaments d'actine ;
- d'autres protéines telles que l'Inverted Formin (INF) ou la phospholipase C ont été impliquées.
- car cela concerne toutes les protéines citées Ces protéines interviennent pour la plupart au niveau des filaments d'actine et ont montré le rôle clé des mouvements d'actine et du cytosquelette dans l'intégrité du diaphragme de fente ;

1.4.3.1.5 Les gènes de susceptibilité les gènes de susceptibilité

À côté des mutations de gènes podocytaires impliqués dans la survenue de HSF, des polymorphismes survenant au niveau de deux gènes ont été impliqués dans la susceptibilité à développer une HSF chez les sujets afro-américains, chez qui cette atteinte rénale est beaucoup plus fréquente que chez les Caucasiens :

- les polymorphismes du gène *MYH9* qui code pour la chaîne lourde 9 de la myosine. La protéine interagit directement avec le filament d'actine. Les polymorphismes de ce gène ont été associés aux HSF, mais aussi à des néphropathies non protéinuriques. Un signe d'appel simple à rechercher dans le cadre des mutations de *MYH9* est la présence de corps d'Auer dans les polynucléaires,
- les polymorphismes du gène *APOL1* : ce gène, qui code pour l'apolipoprotéine 1, est le principal impliqué dans la susceptibilité à développer une HSF chez les sujets de race noire. Les polymorphismes de ce gène protègent contre la trypanosomiase (maladie du sommeil), l'APOL1 pouvant interagir avec la paroi du parasite. Le mécanisme favorisant la survenue de HSF n'est pas connu. Ces variants génétiques à haut risque de HSF sont présents chez 50 % des Afro-Américains, mais seulement chez 5 % des Européens,

1.4.3.1.6 Le facteur circulant de perméabilité

Le facteur circulant « de perméabilité », son a été suggérée dès 1972, lorsqu'ont été décrites trois récidives précoces (entre deux semaines et trois mois) de HSF après transplantation rénale. Des récidives ont depuis été décrites dès la 48e heure post-transplantation rénale. Les traitements précoces par échanges plasmatiques permettent une rémission. Ces données suggèrent que les lésions podocytaires, responsables de la protéinurie précoce, peuvent être réversibles lorsqu'elles sont traitées avant la survenue de lésions cicatricielles. Le sérum de patients atteints induit une protéinurie chez l'animal. Si l'existence de ce facteur circulant n'est pas mise en doute, sa nature reste sujette à controverse. Le candidat le plus probable aujourd'hui est le récepteur soluble de l'urokinase (suPAR) : cette protéine circule à un taux très élevé lors du diagnostic et des récidives d'HSF (Wei C, et al. *Nature Medicine*). Les concentrations plasmatiques pré-transplantations rénales prédisent la récidive. Ce récepteur soluble active les intégrines bêta-3, impliquées dans l'effacement des pieds des pédicelles. Le

rôle de suPAR dans la genèse des HSF doit cependant être considéré avec prudence car les résultats décrits ci-dessus ne sont pas retrouvés par toutes les équipes.

1.4.4 Tableau clinique

Le signe majeur de la HSF est le SN, présent dans 50 % des cas ou plus ; la maladie peut aussi être révélée par une protéinurie sans SN (Tableau 1.1). La protéinurie est non sélective, l'albumine en représentant 60 à 70 %. Elle est associée à une hématurie microscopique chez la moitié des patients. La HSF peut également être révélée par une HTA, présente chez la moitié des patients, toujours associée à une protéinurie. Une IRC d'un degré variable est présente dès le premier examen chez environ 25 % des patients. Les autres signes sont soit liés à une complication du SN, soit liés à une maladie éventuellement associée.

L'abondance de la protéinurie initiale est un facteur pronostique classique de progression dans les HSF. On admet que si la protéinurie est inférieure à 2 g/j, seulement 15 % des patients vont atteindre le stade d'IRC terminale. Ce pourcentage atteint 60 % chez les patients avec SN. Cependant, lorsque la rémission complète est obtenue, le risque de progression diminue considérablement. Il est donc très important de tenter d'obtenir une rémission complète. Le pronostic rénal reste cependant grave quand les lésions de HSF sont associées à des néphropathies chroniques.

1.4.5 Classification histologique

En 2004, D'Agati et al. ont proposé une classification histologique des lésions de HSF (Figure 1.3). Dans cette classification, cinq lésions de HSF peuvent être décrites :

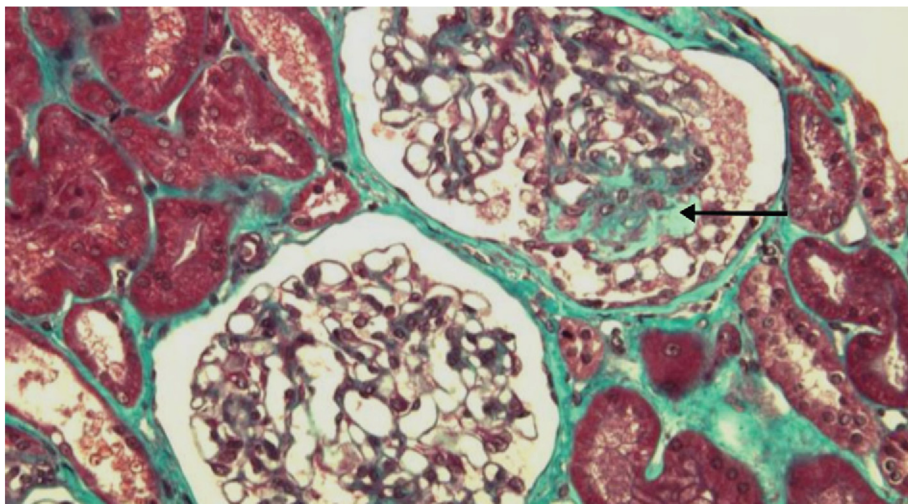


Figure 1.3 Hyalinose segmentaire et focale (HSF) classique avec podocytes turgescents. Zone de hyalinose segmentaire (flèche).

- la forme classique, la plus fréquente avec des altérations podocytaires, des dépôts hyalins et de la sclérose. Ces lésions sont segmentaires (sur une surface limitée du glomérule, le plus souvent en périphérie du floculus) et focales (elles ne siègent que dans certains glomérules). Sous les podocytes lésés coexistent des zones hyalines et scléreuses. La lésion évolue vers la formation d'une synéchie floculocapsulaire. Les lésions tubulo-interstitielles sont proportionnelles à la sévérité des lésions glomérulaires ;
- la HSF avec hypercellularité endocapillaire. Des cellules inflammatoires sont présentes. Il s'agit d'une forme rare qui serait de mauvais pronostic ;
- la HSF localisée au pôle urinaire (*tip lesion*). Cette lésion prédomine au voisinage du début du tube proximal. Cette lésion peut s'observer dans les néphropathies diabétiques, les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA (NIgA) ou la GEM. Cette lésion est de bon pronostic avec une bonne réponse aux corticoïdes, aussi fréquente que celle observée au cours des SN à lésions glomérulaires minimes ;
- la HSF péri-hilaire. Dans cette forme, la lésion se situe au pôle vasculaire du glomérule, en regard de l'artériole afférente. Cette forme se voit volontiers dans les HSF secondaires avec hyperpression capillaire glomérulaire ;
- la HSF avec collapsus du floculus (forme dite « avec *collapsing* »). Il y a un collapsus des anses capillaires avec en périphérie, des podocytes hypertrophiques, hyperplasiques et turgescents. L'atteinte tubulo-interstitielle est souvent sévère. Elle est typique des lésions induites par le VIH. Cette forme histologique est la plus sévère et les rémissions sont rares (15 % versus 78 % dans les formes avec *tip lesion* sans lésion cicatricielle).

1.4.6 Traitement

1.4.6.1 Traitement non immunosuppresseur

Comme au cours des autres néphropathies, le contrôle tensionnel et l'utilisation d'IEC ou d'ARA II est indispensable. Comme dans les autres NG, les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ralentissent la progression. Le traitement symptomatique du SN associe limitation des apports sodés (moins de 6 g de NaCl par jour), diurétiques, statines. Dans les formes secondaires au VIH, le traitement antirétroviral est recommandé, même en l'absence de tout autre signe de l'infection.

Dans les HSF, il est rare d'obtenir une rémission spontanée et le traitement symptomatique est souvent insuffisant. Le pronostic dépend essentiellement de la réponse aux corticoïdes et aux traitements immunosuppresseurs.

1.4.6.2 Corticoïdes

Ils sont indiqués dans la forme primitive avec SN. La plupart des équipes prescrivent des corticoïdes sous forme de prednisone per os à la dose de 1 mg/kg/j pendant deux ou trois mois, suivi d'une décroissance très progressive de la posologie sur plusieurs semaines. Avec ce traitement, la rémission complète est obtenue dans 30 à 45 % des cas et la rémission partielle du SN dans 20 à 30 % des cas. La rémission est obtenue quatre à six mois après le début du traitement. Certains auteurs recommandent donc d'attendre six mois avant de modifier le traitement. En cas de non-réponse, il est inutile de poursuivre les stéroïdes.

1.4.6.3 Autres traitements lors de la première poussée

Dans le but de minimiser cette corticothérapie à fortes doses, ce traitement a été associé aux anticalcineurines (principalement la ciclosporine) et au MMF (CellCept®). La ciclosporine entraîne des rémissions souvent partielles avec rechutes lors de l'arrêt du traitement. Le MMF a été testé dans une étude randomisée chez l'adulte, en association avec la prednisolone à doses faibles (0,5 mg/kg/j), contre la prednisolone seule : les taux de rémission, voisins de 70 %, et les taux de rechutes sont similaires dans les deux groupes, mais la dose totale de corticoïdes reçue est significativement plus faible dans le groupe MMF.

1.4.6.4 Traitement des rechutes

Les rechutes surviennent chez environ 30 % des patients ayant eu une rémission complète et chez 50 à 60 % des patients en rémission partielle. La rechute survient en général entre 24 et 36 mois après le début du traitement. Les possibilités thérapeutiques incluent la reprise des stéroïdes, le CYC, la ciclosporine, le MMF. Dans une étude randomisée déjà ancienne, le groupe de Ponticelli a montré une diminution des rechutes chez les patients traités par CYC. Le MMF pourrait également être utile dans ces rechutes et préféré en raison du risque d'infertilité sous CYC.

1.4.6.5 Traitement en cas de résistance aux corticoïdes

Les patients dans cette situation sont les plus à risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. La ciclosporine s'est avérée efficace pour l'obtention d'une rémission dans des études randomisées, mais les rechutes surviennent dans près de 60 % des cas après 18 mois de traitement, lors de l'arrêt du traitement. Pour limiter la néphrotoxicité, les doses de ciclosporine doivent être diminuées. Plusieurs auteurs suggèrent qu'un taux sanguin résiduel voisin de 75 ng/mL suffit à maintenir la rémission. Dans une étude randomisée récente, le MMF n'a pas montré de supériorité sur la ciclosporine pour l'obtention de rémission en cas de corticorésistance.

Plusieurs études non randomisées suggèrent que le rituximab pourrait avoir une efficacité ; des études contrôlées sont en cours.

1.4.6.6 Traitement des rechutes après transplantation rénale

En cas de récidive après transplantation, ou pour prévenir cette récidive, plusieurs équipes font appel aux échanges plasmatiques et à l'immunoabsorption. Sans conduire à une rémission complète, ces traitements semblent efficaces, en association aux corticoïdes à faibles doses et à la ciclosporine, pour diminuer la protéinurie.

1.4.7 Conclusion

La HSF est une lésion dont les causes sont multiples. Dans les formes primitives, l'obtention d'une rémission complète en utilisant surtout les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine est importante pour améliorer le pronostic rénal. Les données histologiques sont fondamentales pour anticiper l'efficacité du traitement et le pronostic.

1.5 Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

1.5.1 Définition, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

La GEM atteint les deux sexes avec une prédominance masculine ; c'est la cause la plus fréquente de SN chez l'adulte. C'est une glomérulopathie chronique définie par la présence de dépôts granuleux (non linéaires) d'immunoglobuline G (IgG) sur la face externe, épithéliale, de la MBG où ils sont détectés par immunofluorescence ; des dépôts de C3 leur sont souvent associés. Selon l'intensité des dépôts, des stades de la maladie ont été décrits :

- stade I : dépôts focaux d'IgG sans modification de la MBG ;
- stade II : dépôts plus abondants, souvent confluents avec expansions de la MBG entre les dépôts ;
- stade III : épaississement diffus de la MBG par incorporation des dépôts d'IgG.

En microscopie optique, les anomalies de la GEM sont limitées à la paroi capillaire et sont de diagnostic difficile dans les formes peu sévères ou débutantes ; elles nécessitent l'utilisation de colorations argentiques qui mettent en évidence les expansions (« massues », *spikes*) de la MBG. L'examen en immunofluorescence est toujours nécessaire pour affirmer le diagnostic. Un trait marquant de la GEM est l'absence de prolifération cellulaire. Dans les formes très évoluées, l'épaississement de la MBG est diffus et massif, associé à une sclérose glomérulaire, initialement focale et/ou segmentaire.

1.5.2 Signes

La GEM peut affecter des patients de tous âges. Sa manifestation initiale est dans environ 80 % des cas un SN avec œdèmes et protéinurie souvent massive (de l'ordre de 5 à 10 g/24 h), et dans 20 % des cas une protéinurie modérée sans SN. D'autres signes initiaux, parfois associés à la protéinurie, sont :

- l'hématurie microscopique dans environ 30 % des cas — mais il n'y a jamais d'hématurie macroscopique ;
- l'HTA dans 30 à 50 % des cas ;
- l'insuffisance rénale modérée (créatininémie 130–200 μ mol/L) dans 5 à 20 % des cas.

1.5.3 Mécanismes et causes des glomérulonéphrites extramembraneuses

1.5.3.1 Mécanismes

Les mécanismes impliqués dans la constitution des GEM dites idiopathiques ont été récemment éclaircis. Les données expérimentales suggèrent que le dépôt glomérulaire d'IgG est consécutif à des phénomènes divers :

- un premier mécanisme est le dépôt sur la membrane basale de complexes immuns circulants : il est probablement en cause dans les GEM secondaires à, ou satellites, des cancers, des hépatites B, du lupus érythémateux disséminé (LED) ;

- un second mécanisme est la fixation des anticorps IgG sur des antigènes protéiques présents dans la membrane cytoplasmique des pieds des cellules épithéliales viscérales (podocytes), au contact de la MBG.

On a montré que dans la néphrite de Heymann du rat, équivalent expérimental de la GEM humaine, une glycoprotéine podocytaire de 330 kD (mégaline) était l'antigène contre lequel l'IgG se fixait. On connaît mal les raisons pour lesquelles une protéine constitutionnelle devient antigénique. Il est possible qu'intervienne une activation polyclonale des cellules B (qui peut être déclenchée par un médicament ou un toxique, comme expérimentalement le mercure) avec formation d'auto-anticorps multiples.

1.5.3.2 Causes

1.5.3.2.1 Glomérulonéphrites extramembraneuse dites idiopathiques

La plupart des GEM (≈ 80 %) sont dites idiopathiques. Récemment, la cible antigénique responsable de 75 % de ces GEM idiopathiques a été caractérisée : il s'agit du récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R) présent sur la membrane des podocytes (Figure 1.4). La recherche d'anticorps anti-PLA2-R doit être effectuée devant toute GEM sans cause claire. La présence de ces anticorps circulants est associée aux rechutes de GEM après transplantation rénale. D'autres antigènes cibles ont été caractérisés dans les formes néo-natales de GEM (endopeptidase neutre, albumine bovine), mais ne semblent pas impliqués dans les GEM de l'adulte.

1.5.3.2.2 Glomérulonéphrites extramembraneuse secondaires

Dans 15 à 30 %, une association pathologique est observée : maladie systémique ou intoxication (Tableau 1.2). C'est le cas :

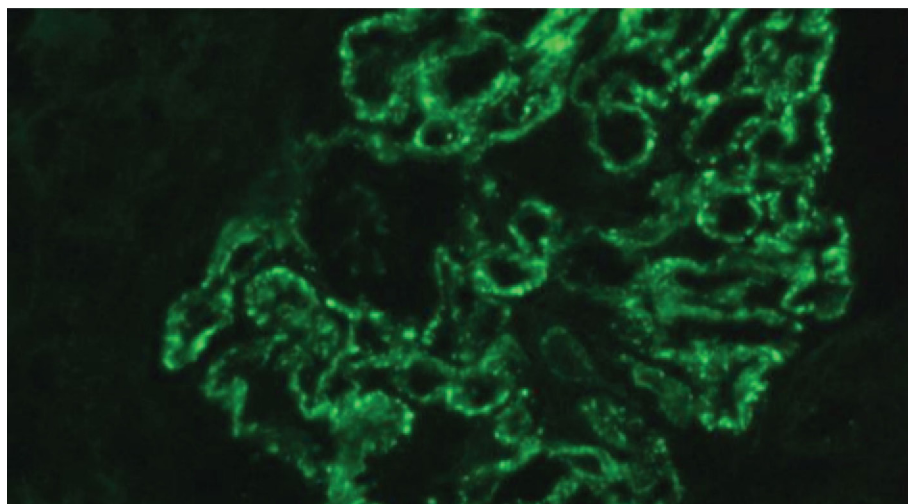


Figure 1.4 Glomérulonéphrite extramembraneuse. Étude en immunofluorescence mettant en évidence des dépôts d'IgG1 sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire chez un patient avec anticorps anti-PLA2-R circulants.

Tableau 1.2 Principales associations pathologiques des glomérulonéphrites extramembraneuses

Médicaments	*États infectieux*
Sels d'or	Hépatite B
D-pénicillamine	Syphilis
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Filariose (loase)
Cancers	*Lupus érythémateux disséminé*
Bronchopulmonaire	*Sarcoïdose*
Mammaire, rénal, digestif	

- de l'hépatite B, où des dépôts glomérulaires de l'antigène HBc ont été trouvés ;
- des GEM satellites de cancer bronchique ou de cancer colique, où des antigènes tumoraux ont été mis en évidence dans les glomérules ;
- du LED ;
- des traitements par sels d'or ou par D-pénicillamine, traitements peu utilisés de nos jours.

L'enquête étiologique se fonde sur deux critères :

- le terrain : chez une femme de moins de 50 ans, la recherche d'un LED s'impose, d'autant plus que la GEM peut précéder tous les autres signes. Chez un homme de moins de 50 ans, il faut rechercher systématiquement les anticorps circulants anti-PLA2-R. Au-delà de 60 ans, la recherche d'une néoplasie doit être pratiquée, en l'absence d'anticorps circulants anti-PLA2-R ;
- les données de l'étude en immunofluorescence sur la biopsie rénale : en cas de lupus, il existe des dépôts glomérulaires de C1q. Point important, l'analyse des sous-classes d'IgG constitutif des dépôts permet d'orienter vers une GEM secondaire à un cancer (prédominance d'IgG2) ou vers une GEM idiopathique (prédominance d'IgG1 et d'IgG4).

1.5.4 Évolution

Le résultat de nombreuses études permet de schématiser ainsi l'évolution des GEM idiopathiques. Chez 40 à 50 % des patients, l'évolution se fait vers une rémission complète avec disparition de la protéinurie, ou partielle avec diminution de la protéinurie (< 2 g/24 h) et disparition du SN. Chez 5 à 20 % des patients, une insuffisance rénale terminale (souvent associée à une HTA) se développe, nécessitant le traitement par dialyse. Les lésions rénales correspondantes sont soit une sclérose glomérulaire globale, soit, dans quelques cas, des lésions de prolifération extracapillaire avec vascularite surajoutées, plus ou moins actives. Chez environ 30 % des patients, le SN persiste sans insuffisance rénale. L'évolution peut être marquée, comme dans les autres glomérulopathies avec SN, par la survenue de thromboses veineuses (thrombophlébites des membres inférieurs, thromboses veineuses rénales [TVR]). Les TVR affectent électivement les patients atteints de GEM ; elles sont le plus souvent asymptomatiques, détectées par un angioscanner, une échographie-Doppler, ou par IRM, systématiques, ou demandées en présence d'une phlébite d'un membre (voir chapitre « Néphropathies vasculaires », Sections 5.1 et 5.2). Ces thromboses peuvent

être à l'origine d'embolies pulmonaires, elles-mêmes souvent latentes, détectées par scintigraphie pulmonaire.

1.5.5 Traitement

1.5.5.1 Traitement à visée étiopathogénique

Il reste l'objet de controverses. Par le passé, plusieurs essais contrôlés ont porté sur l'utilisation de corticoïdes seuls, d'immunodépresseurs seuls, ou d'association corticoïdes–immunodépresseurs. Cependant, leurs résultats sont difficiles à interpréter, soit parce que la dose des médicaments utilisés n'a pas été la même dans toutes les études, soit parce que l'évolution n'a pas été appréciée avec suffisamment de recul, soit parce que les groupes témoins avaient une évolution inhabituelle :

- une étude utilisant des doses élevées de corticoïdes (prednisone, 125 mg, un jour sur deux pendant six mois) n'a pas pu mettre en évidence de différence entre le groupe témoin et le groupe traité, aussi bien dans le pourcentage de rémission que dans l'évolution vers l'insuffisance rénale, après un suivi de plus de quatre ans ;
- dans une autre étude, l'association corticoïdes–immunodépresseurs a été préconisée : alternance de corticoïdes pendant un mois (à raison de trois emboles de méthylprednisolone, suivi d'un traitement par 0,5 mg/kg/j de prednisone) et de chlorambucil (à raison de 0,2 mg/kg/j) pendant l'autre mois. Ces cures sont répétées jusqu'à une durée totale de six mois. Les résultats évalués sur trois ans ont paru favorables (hypothétiquement chez les patients avec anticorps anti-PLA2-R positifs ?) mais les caractéristiques du groupe témoin apparaissent très différentes de celles habituellement retrouvées dans la littérature. La ciclosporine a été utilisée dans des études pour la plupart non contrôlées, avec des résultats variables.

Du fait de la découverte récente de l'antigène PLA2-R dans la genèse des GEM, plusieurs études randomisées sont en cours, testant notamment l'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) ou le MMF. Compte tenu de la proportion élevée de rémissions spontanées, la plupart des équipes préconisent un traitement antiprotéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pendant une durée de six mois avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ciblant les lymphocytes B.

1.5.5.2 Traitement non spécifique

Le traitement non spécifique doit inclure :

- un traitement néphroprotecteur/antiprotéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ;
- un traitement des œdèmes du SN, associant généralement un diurétique thiazidique ou de l'anse, et un antikaliurétique en l'absence d'insuffisance rénale (voir Section 2.2.1.3 dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

- l'institution d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant une thrombose, et à titre prophylactique chez les patients ayant un antécédent de thrombose veineuse ou, pour beaucoup d'auteurs, une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L.

1.6 La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger

1.6.1 *Introduction*

La maladie de Berger, ou néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (NIgA), est la glomérulonéphrite primitive la plus répandue dans le monde. Elle est définie par la présence constante en immunofluorescence de dépôts mésangiaux d'IgA. De nombreuses maladies sont associées à la présence de tels dépôts et on distingue :

- les maladies primitives : NIgA et purpura rhumatoïde (PR) ;
- les maladies secondaires : cirrhoses (alcooliques, biliaires, post-hépatite B), pathologies intestinales (maladie cœliaque et maladie de Crohn).

Cette glomérulonéphrite est souvent considérée comme d'évolution lente et de bon pronostic. Elle représente cependant en France environ 10 % des patients traités par dialyse. On admet actuellement qu'environ un tiers des cas évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.

1.6.2 *Épidémiologie*

La NIgA est surtout diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Elle est plus fréquente chez l'homme mais avec des variations selon les continents : le rapport homme/femme est de 2/1 au Japon et de 6/1 en Europe. La maladie est particulièrement prévalente au Japon où l'analyse en immunofluorescence des reins de donneurs vivants sans signes évocateurs est de 16 %.

1.6.3 *Physiopathologie de la NIgA*

1.6.3.1 Facteurs génétiques

Il existe des formes familiales de NIgA. Une liaison génétique a été mise en évidence au niveau du locus 6p22-23. Des travaux en cours tentent de caractériser le gène impliqué. On a également récemment mis en évidence des taux élevés d'IgA1 hypogalactosylées chez les parents de sujets atteints de NIgA.

1.6.3.2 Dysrégulation de la synthèse et du métabolisme des IgA

Les IgA sont les principaux anticorps produits par les cellules immunitaires des muqueuses. Il existe deux sous-types : IgA1 et IgA2. Quatre-vingt-dix pour cent des IgA sériques sont de type IgA1. C'est cette sous-classe qui semble anormale chez les patients avec NIgA. La physiopathologie de la maladie pourrait se résumer ainsi :

- augmentation de la production d'IgA, déséquilibrée en faveur des IgA1, et ces IgA sont polymériques contrairement à ce que l'on observe dans la population générale ; cette augmentation des IgA est retrouvée dans au moins 50 % des cas de NIgA ;
- hypogalactosylation des IgA : cette absence de galactose pourrait favoriser la synthèse d'anticorps anti-IgA1, formant ainsi des complexes immuns IgA1-IgG. De tels complexes immuns ont été mis en évidence dans le sang, les urines et les glomérules de patients atteints de NIgA. Une diminution de leur clairance pourrait contribuer à la formation des dépôts ;
- clivage du récepteur mésangial des IgA1 (le récepteur de la transferrine, CD71) après liaison aux IgA1 hypogalactosylées, et les complexes IgA1-récepteur soluble de la transferrine se déposent dans les glomérules ;
- activation par les complexes immuns des cellules mésangiales qui synthétisent de l'IL-6, de l'IL-8, du TNF-α et du TGF-β, avec consécutivement prolifération des cellules mésangiales, inflammation intraglomérulaire et augmentation de la matrice extracellulaire. Cette étape initiale peut ensuite progresser vers la glomérulosclérose, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle.

1.6.4 Signes cliniques

Le signe clinique majeur de la NIgA est l'hématurie. L'hématurie microscopique est asymptomatique, découverte lors d'examens systématiques, par exemple de médecine du travail ; elle est quantitativement variable, entre 20 000 et 500 000 hématies par millilitre. Comme dans toutes les hématuries d'origine glomérulaire, les hématies sont déformées et on note la présence de cylindres hématiques urinaires (la recherche de ces deux anomalies est trop souvent négligée). Une hématurie macroscopique, totale, sans caillot, durant deux à dix jours en moyenne, survient à un moment donné dans l'évolution de la maladie, chez 50 à 60 % des patients ; elle est souvent révélatrice de la maladie. Des épisodes récurrents d'hématurie macroscopique sont fréquents : ils sont soit spontanés, soit concomitants (ou immédiatement précédés) d'une infection rhinopharyngée ou pulmonaire, d'un épisode grippal, d'un épisode gastro-entéritique, ou d'un exercice musculaire intense. L'absence d'intervalle libre distingue cette hématurie de celle du syndrome néphritique aigu caractéristique de la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse streptococcique. L'hématurie macroscopique de la maladie de Berger peut être accompagnée : de douleurs lombaires bilatérales ; d'un épisode d'IRA, sans dilatation pyélocalicielle à l'échographie. Les lésions observées lors de ces épisodes sont soit des lésions de nécrose tubulaire aiguë, soit une prolifération extracapillaire, soit l'association des deux.

Une protéinurie est présente chez 80 à 90 % des patients. Elle est modérée (< 3 g/24 h) chez la plupart d'entre eux ; elle est supérieure à 3 g/24 h avec SN chez 5 à 10 % des patients. Dans environ 30 % des cas, l'HTA est le signe révélateur de la maladie : associée à une hématurie elle doit faire rechercher une glomérulopathie. Dans un petit nombre de cas, celle-ci est découverte au stade d'IRC terminale : la ponction biopsie rénale est faite alors chez les seuls patients dont les reins sont de taille normale, et en l'absence d'HTA sévère. L'étude en immunofluorescence permet encore le diagnostic à ce stade. Le diagnostic ne peut être fait que la biopsie rénale. Cependant certaines équipes ne posent pas l'indication de la biopsie en présence de signes évocateurs, ne la réservant qu'au cas où la protéinurie serait supérieure à 1 g/j, où en présence d'une insuffisance rénale. L'absence de traitement dans les formes détectées précocement peut justifier une telle attitude.

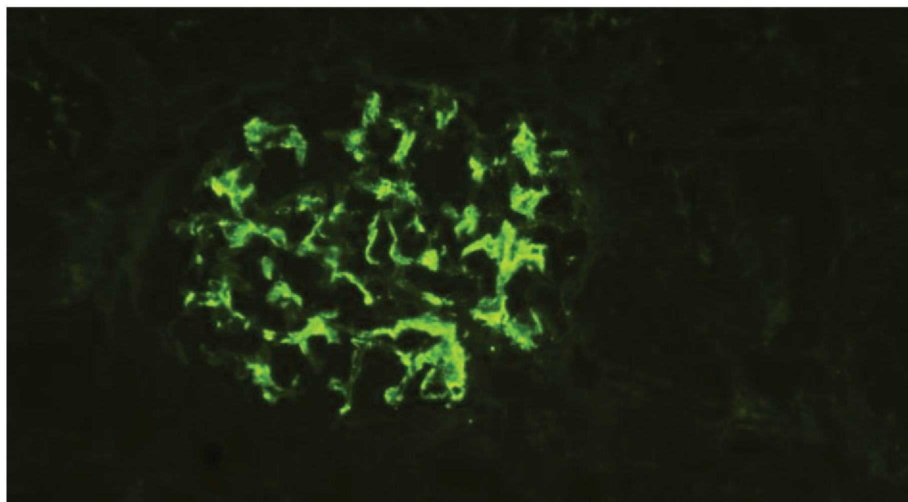


Figure 1.5 Néphropathie à dépôts d'IgA. Étude en immunofluorescence mettant en évidence des dépôts mésangiaux d'IgA.

1.6.5 Signes histologiques

La maladie de Berger est définie par la présence de dépôts d'IgA dans le mésangium glomérulaire : le diagnostic nécessite donc l'examen en immunofluorescence. Le dépôt d'IgA est situé dans la matrice mésangiale, à la face interne de la MBG (Figure 1.5) ; des dépôts d'IgA le long des capillaires glomérulaires peuvent aussi être observés. Des dépôts glomérulaires d'IgG, d'IgM, du facteur C3 du complément, et de dérivés de la fibrine peuvent être associés à l'IgA. Histologiquement on observe une prolifération mésangiale et une hypertrophie de la matrice mésangiale minime, modérée ou importante. Des lésions d'endartérite sont fréquentes, dans les formes les plus sévères, associées à des lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose ou d'inflammation interstitielle. Comme dans toutes les glomérulopathies les formes évoluées sont caractérisées par une sclérose glomérulaire globale, où les dépôts d'IgA sont encore reconnaissables par immunofluorescence.

Certains auteurs ont souligné la fréquence des lésions de microangiopathie thrombotique à un stade avancé de la maladie, mais parfois à un stade précoce. Ces lésions glomérulaires et artériolaires sont observées plus fréquemment au cours de la NIgA en comparaison avec d'autres NG.

De nombreuses classifications histologiques de la NIgA ont été proposées par le passé. Elles ont été pour la plupart peu utilisées. En 2009, des néphrologues et pathologistes de dix pays différents se sont réunis et ont proposé aux différents pays d'adopter cette classification baptisée classification d'Oxford. Cette classification est simple et bien corrélée au tableau clinique (Tableau 1.3). Elle permettra de réaliser des études homogènes, notamment lors d'essais thérapeutiques.

Tableau 1.3 Classification histologique de la néphropathie à dépôts d'IgA

Variable	Définition	Score
Cellularité mésangiale (par aire mésangiale observée)	< 4 cellules mésangiales = 0 4–5 cellules mésangiales = 1 6–7 cellules mésangiales = 2 8 cellules mésangiales = 3	(moyenne des aires) M0 si < 0,5 M1 si > 0,5
Cellularité endocapillaire	↑↑ nombre de cellules dans la lumière du capillaire glomérulaire	E0 = absente E1 = présente
Glomérulosclérose segmentaire	Lésion fibreuse d'une partie du floculus ou présence d'une synéchie floculocapsulaire	S0 = absente S1 = présente
Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire	% du cortex concerné par la fibrose interstitielle ou l'atrophie tubulaire	T0 = 0–25 % T1 = 26–50 % T2 si > 50 %

1.6.6 Évolution et facteurs pronostiques

L'insuffisance rénale progresse chez 25 à 50 % des patients pour devenir terminale après 20 à 25 ans d'évolution par rapport à la date de diagnostic. À l'opposé, chez environ 25 % des patients, la maladie ne progresse pas ou même régresse spontanément chez certains d'entre eux.

Les facteurs de risque de progression sont les suivants :

- protéinurie supérieure à 1 g/j malgré un blocage du système rénine-angiotensine ;
- insuffisance rénale (DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m^2) ;
- HTA ;
- hypercellularité mésangiale ;
- hypercellularité endocapillaire ;
- lésions de glomérulosclérose ;
- fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ;
- lésions de HSF avec *collapsing*, assez fréquentes au cours de la NIgA.

Les épisodes répétés d'hématurie macroscopique sont de bon pronostic dans l'évolution de la maladie.

1.6.7 Néphropathies à dépôts d'IgA et transplantation rénale

La transplantation rénale a permis de confirmer le rôle de « facteur(s) circulant(s) » dans la physiopathologie de la maladie. En effet les dépôts mésangiaux d'IgA récidivent dans plus d'un tiers des cas dans un délai compris entre un et 200 mois. Cependant dans toutes les études, la récidive n'est responsable que de 3 à 15 % des pertes du greffon. L'utilisation large des inhibiteurs de la calcineurine, puis du MMF ne semble pas avoir modifié la fréquence des récidives.

Inversement, lorsqu'un receveur non atteint de NIgA reçoit un greffon avec dépôts mésangiaux d'IgA documentés sur la biopsie faite lors de la transplantation, ces dépôts disparaissent sur les biopsies ultérieures.

1.6.8 Traitement de la néphropathie à dépôts d'IgA

1.6.8.1 Méthodes thérapeutiques

1.6.8.1.1 Traitements non immunosuppresseurs

Une récente méta-analyse a repris l'ensemble des études contrôlées randomisées concernant le traitement de la NIgA. L'analyse a porté sur 56 études incluant 2838 patients. Les traitements suivants ont été analysés : huiles de poisson, antiagrégants plaquettaires, amygdalectomie et traitements antihypertenseurs. Seuls les traitements antihypertenseurs et surtout les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont efficaces, notamment du fait de leur effet sur la protéinurie. Plusieurs IEC (enalapril, temocapril, trandolapril) et plusieurs ARA II (losartan, valsartan) ont été étudiés au cours d'études randomisées. Testés contre placebo ou contre inhibiteurs calciques, à efficacité comparable sur le contrôle tensionnel, ils ralentissent la progression de l'insuffisance rénale et diminuent la protéinurie. Les ARA II semblent être les plus efficaces pour diminuer la protéinurie. Une étude est en cours avec le bloqueur de la rénine, l'aliskiren (Rasilez®).

D'autres traitements non immunosuppresseurs ont été testés dans la NIgA :

- les huiles de poisson : elles sont riches en acides gras oméga 3 et auraient la capacité de limiter l'action des cytokines. Les résultats des études sont discordants en termes de bénéfice sur la progression et la protéinurie. Dans une seule étude, l'association huiles de poisson et bloqueurs du système rénine-angiotensine versus bloqueurs seuls aurait un effet significatif ;
- l'amygdalectomie : deux études prospectives japonaises comprenant un grand nombre de patients ont montré un bénéfice avec diminution de la protéinurie et meilleure survie rénale ; cependant une méta-analyse récente n'a montré de bénéfice à l'amygdalectomie que si elle était associée à une corticothérapie.

1.6.8.1.2 Traitements immunosuppresseurs

1.6.8.1.2.1 Corticoïdes Une méta-analyse récente réunissant les études disponibles suggère un bénéfice des corticoïdes pour réduire la protéinurie et la progression vers l'insuffisance rénale. Avec maintenant plus de dix ans de recul, l'équipe italienne de Ponticelli rapporte que ce traitement chez les patients protéinuriques permet une survie rénale de 97 % dans le groupe traité par stéroïdes, par rapport à 53 % dans le groupe contrôle. Le protocole thérapeutique est le suivant : 1 g/j de méthylprednisolone pendant trois jours de suite à J0, au deuxième mois et au quatrième mois. Entre ces emboles, la prednisone est maintenue à 0,5 mg/kg un jour sur deux. L'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie n'apporte aucun bénéfice.

1.6.8.1.2.2 Cyclophosphamide associé aux corticoïdes Une seule étude incluant 38 patients montre une supériorité du traitement par CYC sur la protéinurie et la progression. Ce traitement n'est pas recommandé, d'autant que le CYC n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée incluant des adultes atteints de purpura rhumatoïde (PR).

1.6.8.1.2.3 Mycophénolate mofétil (MMF) Une récente méta-analyse a repris les études proposant le MMF au cours de la néphropathie à IgA. Ses conclusions ne sont pas en faveur de l'utilisation de ce traitement.

1.6.8.1.2.4 Perspectives Une grande étude est en cours sur l'intérêt du rituximab dans la NIgA.

1.6.8.2 Indications thérapeutiques

Il n'y a pas actuellement de consensus sur le traitement de la NIgA.

Dans les formes mineures, non évolutives, avec protéinurie inférieure à 0,5 g/L ou 24 h, pression artérielle normale et DFG normal, l'abstention thérapeutique avec surveillance annuelle est généralement recommandée. En présence d'une protéinurie plus abondante (± SN), le traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine est indiqué. En cas de résistance à ce traitement bien conduit, le DFG étant normal ou proche de la normale, le traitement par corticoïdes peut lui être adjoint comme décrit ci-dessus, en évaluant ses risques propres chez chaque patient individuellement. Dans les NIgA avec insuffisance rénale, présente d'emblée ou apparue en cours de surveillance, avec le plus souvent protéinurie abondante, le protocole par corticothérapie est recommandé.

Dans le cas particulier de la néphropathie à IgA avec prolifération extracapillaire, situation rare mais de très mauvais pronostic, la plupart des équipes associent CYC et corticothérapie ; une étude randomisée est en cours, qui vise à comparer le MMF per os au CYC en intraveineux.

1.7 Glomérulonéphrite membranoproliférative

1.7.1 Définition, anatomie pathologique, classification en formes idiopathiques et secondaires

La glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) est définie par l'association d'une prolifération des cellules mésangiales et de dépôts d'immunoglobulines et/ou de composants du complément à la face interne (sous-endothéliale) de la MBG, ou dans la MBG elle-même. Deux types histopathologiques principaux de la maladie ont été établis, définis par les données de l'examen anatomopathologique classique, de l'immunofluorescence et de la microscopie électronique (ce dernier examen n'étant pas fait en routine clinique) : GNMP de type I et de type II. Dans le type I, les dépôts sont irréguliers, granuleux, discontinus, de localisation sous-endothéliale, constitués du composant C3 du complément de façon prédominante, associé à des dépôts d'IgG et d'IgM, de même localisation. Dans le type II (appelé aussi « maladie des dépôts denses »), les dépôts également discontinus sont intramembraneux, constitués presque exclusivement du composant C3 du complément, en l'absence de dépôts d'immunoglobulines. Deux autres types de GNMP sont décrits : la GNMP de type III, qui comporte des dépôts d'immunoglobulines sur le versant endothélial et sur le versant épithélial de la MBG, et qu'on rapproche du type I ; la GNMP « C3 » définie par des dépôts exclusifs de composants du complément, sans immunoglobulines, mais situés à la face interne de la MBG (et non inclus dans celle-ci), comme dans le type I.

Encadré 1.3 Causes des glomérulonéphrites membranoprolifératives secondaires

- Affections immunitaires ou hématologiques
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Cryoglobulinémie mixte/hépatite C
  - Gammapathies monoclonales
  - Vascularite cutanée hypocomplémentémique
  - Œdème angioneurotique avec déficit en inhibiteur de la C1-estérase
- États infectieux (hors hépatite C)
  - Endocardite lente
  - Infections viscérales
  - Shunt atrioventriculaire infecté
  - Paludisme (malaria)
- Lipodystrophie partielle
- Anomalies de la voie alterne du complément

En microscopie optique, la prolifération mésangiale peut s'organiser en lobules (d'où le terme de GNMP lobulaire) dans les différents types d'affection.

La GNMP idiopathique atteint également les deux sexes. Son incidence a beaucoup diminué dans les pays industrialisés dans les 20 dernières années, sans qu'on connaisse la cause de ce phénomène, et ne représente plus qu'environ 2 % des glomérulonéphrites chroniques. La GNMP peut aussi être secondaire à l'une des maladies énumérées dans l'Encadré 1.3, dont certaines sont détaillées plus loin dans ce chapitre.

1.7.2 Signes

La protéinurie et l'hématurie sont constantes et conduisent à pratiquer une biopsie rénale. La protéinurie est abondante et peut être à l'origine d'un SN ; l'hématurie est microscopique ou macroscopique. Il peut exister d'emblée une insuffisance rénale et une HTA. Les signes rénaux sont précédés par une infection pharyngée ou respiratoire aiguë chez environ un tiers des patients. L'abaissement du complément hémolytique total et de son composant C3 est très fréquent : il est détaillé ci-dessous. Au total, la présentation de la GNMP est variable : découverte d'anomalies urinaires lors d'un examen systématique ; à l'opposé, ensemble de signes réalisant un tableau de syndrome néphritique aigu avec HTA sévère, hématurie macroscopique, insuffisance rénale. Tous les intermédiaires existent entre ces deux extrêmes. La recherche de signes cliniques extrarénaux et d'anomalies biologiques pouvant conduire au diagnostic d'une maladie systémique méconnue que la GNMP peut révéler est indispensable ; l'examen de la biopsie rénale en immunofluorescence apporte aussi des éléments importants au diagnostic (Tableau 1.4).

Tableau 1.4 Importance de l'examen en immunofluorescence de la biopsie rénale pour le diagnostic des glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP)

Cause/mécanisme de la GNMP	Dépôts en immunofluorescence
Hépatite C	IgM, IgG, C3, chaînes κ et λ
Maladies auto-immunes	IgM, IgA, IgG, C3, C1q, chaînes κ et λ
Anomalies de la voie alterne du complément	Abondance des dépôts de C3

1.7.3 Mécanismes de la glomérulonéphrite membranoproliférative

Un trait caractéristique des GNMP est la fréquence de l'abaissement de la concentration sérique du complément hémolytique total et de son composant C3, qui reflète l'activation du système du complément. L'hypocomplémentémie C3 est plus fréquente dans le type II (70–80 % des patients) et dans la GNMP C3 que dans le type I (40–50 %) ; elle rend le diagnostic difficile avec une glomérulonéphrite aiguë si les signes cliniques réalisent un syndrome néphritique aigu.

Dans la GNMP de type I, le composant C4 peut être également abaissé, indiquant l'activation de la voie classique du complément, provoquée par des complexes immuns, l'anticorps étant de nature IgG. L'antigène est connu ou présumé (par exemple, IgG avec formation de cryoglobulinémie IgM anti-IgG dans l'hépatite C ; antigènes nucléaires du LED ; antigène malarien), ou inconnu (GNMP idiopathique).

Dans la GNMP de type II, l'abaissement du C3 (avec C2 et C4 normaux) correspond à l'activation de la voie alterne du complément. Chez la majorité des patients ayant une GNMP primitive, idiopathique, on met en évidence un « facteur néphritique » circulant (C3NeF), auto-anticorps dirigé contre une convertase régulatrice de l'activation du système complémentaire ou contre d'autres molécules régulatrices de ce système (facteur H, facteur B), dont l'inhibition aboutit à son activation permanente et à la production de ses composants terminaux C5b à C9 pro-inflammatoires et cytolytiques. En l'absence de complexes immuns, le C3NeF semble seul responsable de l'activation du complément dans les GNMP de type II et de type C3 ; son rôle est plus mal défini dans les GNMP de type I. Des mutations inactivatrices du facteur H ont été détectées chez certains patients et ont le même effet dysrégulateur que le C3NeF. Les anomalies du système complémentaire circulant peuvent précéder pendant de nombreuses années l'apparition de la GNMP de type II, comme cela a été montré chez les patients atteints de lipodystrophie partielle.

Dans les GNMP secondaires, l'activation du complément, en l'absence de C3NeF, est directement déclenchée par les complexes immuns ; la séquence pathogène conduisant aux lésions glomérulaires peut correspondre à l'un des deux scénarios suivants :

- dépôt dans le mésangium et à la face interne endothéliale de la MBG de complexes immuns circulants ;
- dépôt de l'antigène dans le mésangium ou sur la MBG (antigène « planté »), suivi de la formation in situ (intrarénale) de complexes antigène-anticorps.

Dans les deux séquences, le phénomène aboutit à l'activation du système complémentaire avec production des composants C5b-9 à activité pro-inflammatoire et cytolytique.

1.7.4 Évolution, traitement

L'évolution des GNMP idiopathiques est variable, difficilement prévisible, qu'on se fonde sur les données cliniques initiales ou sur celles de la ponction biopsie rénale. Dans 10 à 15 % des cas, une rémission complète durable est observée : c'est l'évolution la moins fréquente. Dans 40 à 50 %, la fonction rénale reste stable, normale ou peu altérée, avec ou sans SN, l'évolution pouvant être entrecoupée d'épisodes d'hématurie macroscopique. Chez environ la moitié des patients, l'IRC progresse, aboutissant en cinq à dix ans au stade terminal.

Aucun traitement à visée étiopathogénique n'a fait la preuve de son efficacité dans la GNMP idiopathique, de type I ou II, qu'il s'agisse de corticothérapie, de chlorambucil, de CYC, ou d'antiagrégants plaquettaires. Des données récentes suggèrent que l'anticorps monoclonal anti-C5, l'éculizimab, pourrait être efficace dans les formes de GNMP avec activation de la cascade du complément. Dans quelques cas de GNMP, on constate une progression rapide, en quelques semaines, de l'insuffisance rénale : la biopsie rénale doit alors être faite rapidement. En effet, des lésions de prolifération extracapillaire très actives peuvent être présentes dans ces cas, surajoutées aux lésions habituelles de GNMP ; comme dans les autres glomérulonéphrites extracapillaires, l'institution d'un traitement corticoïde et immunosuppresseur est indiqué, parfois complété par des échanges plasmatiques, avec un espoir raisonnable de régression partielle des lésions aiguës et de l'insuffisance rénale.

Dans les GNMP satellites de maladies infectieuses comme l'hépatite C, ou de maladies auto-immunes, comme le LED, les traitements étiologiques sont capables d'améliorer la néphropathie.

Le traitement non spécifique, rénoprotecteur et antihypertenseur (par IEC ou ARA II) est indiqué, identique à celui des autres NG.

1.8 Glomérulonéphrites rapidement progressives

Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP) ont en commun des signes histologiques qui témoignent de lésions sévères glomérulaires : les « croissants » extracapillaires occupant en partie ou en totalité l'espace de Bowman et qui sont constitués de cellules épithéliales glomérulaires qui prolifèrent et de cellules inflammatoires (monocytes/macrophages essentiellement). Ces cellules entourent et peuvent comprimer le floculus. Des dépôts extracapillaires de fibrine (ou de produits de dégradation de la fibrine) mis en évidence par les techniques d'immunofluorescence y sont presque constamment présents et sont associés à des zones de nécrose glomérulaire plus ou moins extensives (Figures 1.6 et 1.7). Ces lésions sont accompagnées par des lésions tubulo-interstitielles (atrophie tubulaire, fibrose), constantes en cas d'insuffisance rénale sévère.

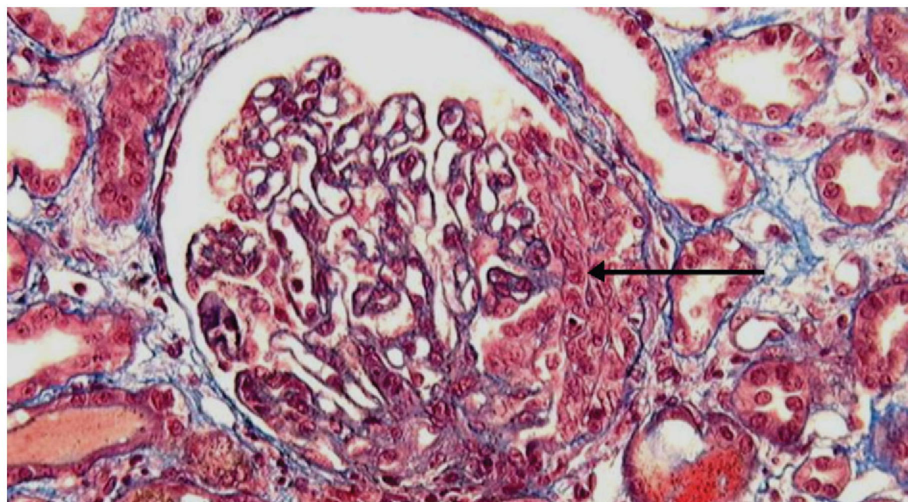


Figure 1.6 Microscopie optique. Granulomatose avec polyangéite. Glomérule siège d'une prolifération extracapillaire (croissant) segmentaire (flèche).

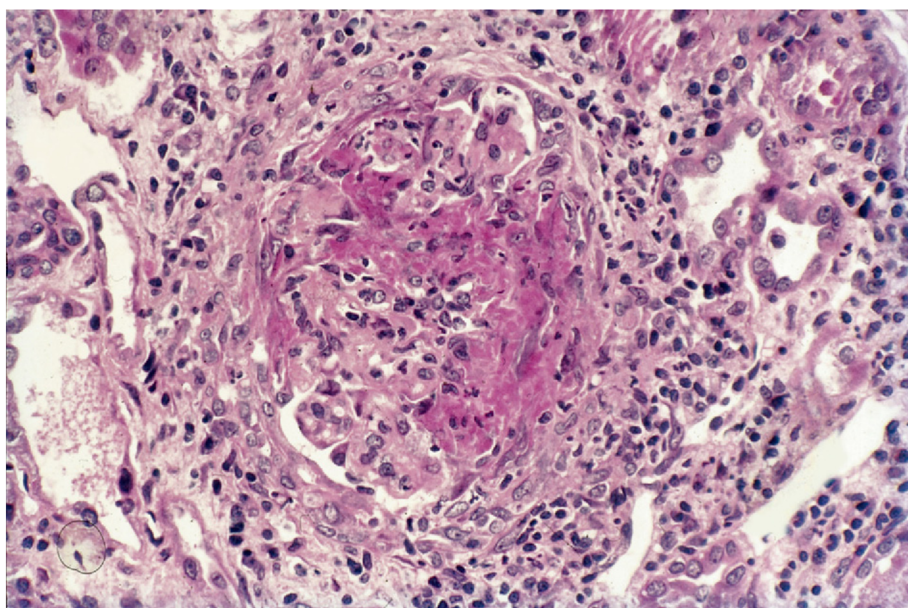


Figure 1.7 Microscopie optique. Vascularite à ANCA de type polyangéite microscopique. Glomérule siège d'un croissant circonférentiel d'aspect fibro-nécrotique.

1.8.1 Classification des glomérulonéphrites rapidement progressives

Les GNRP sont classées en trois types (Tableau 1.5) selon des critères physiopathologiques :

Tableau 1.5 Classification des glomérulonéphrites rapidement progressives

Type	Pathogénie	Topographie des dépôts	Tests immunologiques utiles
Type 1	Dépôts d'anticorps anti-MBG	Dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG	Anticorps circulants anti-MBG
Type 2	Dépôts de complexes immuns circulants	Dépôts granuleux d'IgG ou de complément	Selon le contexte : LED, cryoglobulinémie, etc.
Type 3	Pathogénicité des ANCA	Absence de dépôts	ANCA

MBG : membrane basale glomérulaire ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; LED : lupus érythémateux disséminé.

- le type 1 correspond au syndrome de Goodpasture. Il représente au maximum 10 % des cas de GNRP. Son incidence serait de 0,5 cas par million d'habitants en Europe ;
- le type 2, hétérogène, regroupe diverses pathologies à complexes immuns. On inclut dans ce groupe les GNRP des états infectieux, le LED, le PR et certaines formes de néphropathies à IgA, les cryoglobulinémies mixtes ou encore les glomérulonéphrites membranoprolifératives médiées par les complexes immuns. Ces GNRP de type 2 rendent compte de 15 à 20 % des GNRP ;
- le type 3, qui est le plus fréquent (60 à 80 % des cas), correspond aux vascularites à ANCA (ANCA-*associated vasculitis* ou AAV). Il regroupe trois maladies : la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose avec polyangéite (GPA) appelée antérieurement maladie de Wegener et la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA) ou maladie de Churg et Strauss.

La présence d'une prolifération endocapillaire associée à la prolifération extracapillaire ne s'observe qu'au cours des GNRP de type 2.

Les mécanismes communs aux trois types de GNRP sont schématisés dans la Figure 1.8.

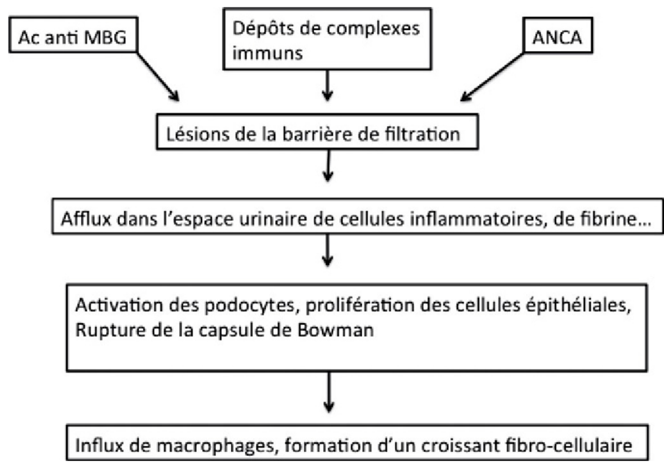


Figure 1.8 Physiopathologie des glomérulonéphrites rapidement progressives.

1.8.2 Syndrome de Goodpasture

1.8.2.1 Physiopathologie

Les anticorps anti-MBG sont dirigés contre le domaine non collagénique 1 (NC-1) de la chaîne alpha3 du collagène IV présent dans la MBG mais aussi dans la membrane basale alvéolaire. Cet antigène est absent au cours de certaines formes du syndrome d'Alport. Récemment, une autre cible antigénique, le domaine NC-1 de la chaîne alpha5 du collagène IV, a été identifiée au cours du syndrome de Goodpasture. La cause de l'apparition des anticorps chez les patients est inconnue. Une association a été décrite avec la molécule HLA DR15. Certains facteurs potentiellement déclenchants ont été décrits : tabac, infection respiratoire virale, exposition aux solvants.

1.8.2.2 Tableau clinique

L'affection atteint plus souvent l'homme que la femme, souvent avant 40 ans (un deuxième pic de fréquence est observé après 65 ans).

Les signes pulmonaires sont presque toujours révélateurs : hémoptysies, dyspnée, infiltrats pulmonaires bilatéraux simulant un œdème pulmonaire hémodynamique-mais le cœur est de taille normale et il n'y a aucun signe associé d'insuffisance ventriculaire gauche. Les hémoptysies sont constantes, souvent importantes, parfois massives menaçantes pour la vie, par anémie aiguë et/ou détresse respiratoire.

Le syndrome rénal est typique de GNRP, avec hématurie microscopique abondante ou hématurie macroscopique, et protéinurie d'abondance variable. L'insuffisance rénale est présente dès l'admission en service hospitalier, et de sévérité très variable : ébauchée ou à l'opposé anurique, imposant d'emblée l'épuration extrarénale.

L'anémie hypochrome microcytaire hyposidérémique est constante, liée aux hémorragies intrapulmonaires.

Il n'y a en principe pas d'autre atteinte viscérale, en dehors du syndrome pneumorénal.

Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence des anticorps anti-MBG :

- dans le sérum par méthode immunoenzymatique, ou par immunofluorescence indirecte (méthode peu sensible mais dont le résultat est obtenu en 2 à 3 heures) ;
- dans les glomérules un utilisant un anticorps fluorescent anti-MBG : l'aspect est celui d'un dépôt d'IgG parfaitement linéaire le long de la MBG (Figure 1.9).

Les signes immunologiques sont nécessaires au diagnostic du syndrome de Goodpasture. Point important, dans 15 à 35 % des cas des ANCA sont présents, presque toujours de type périnucléaire, dirigés contre la myéloperoxydase. L'étude par immunofluorescence de la biopsie du rein est donc indispensable au diagnostic. Les patients ont une histologie rénale typique du syndrome de Goodpasture, mais ils peuvent avoir les signes systémiques observés au cours des vascularites à ANCA.

1.8.2.3 Traitement

1.8.2.3.1 Traitement symptomatique

L'épuration extrarénale, le plus souvent hémodialyse, est indiquée en cas d'oligoanurie ; la dialyse doit être déplétive, un état de déshydratation extracellulaire modérée améliorant l'état respiratoire. Le même résultat peut être obtenu par un diurétique de

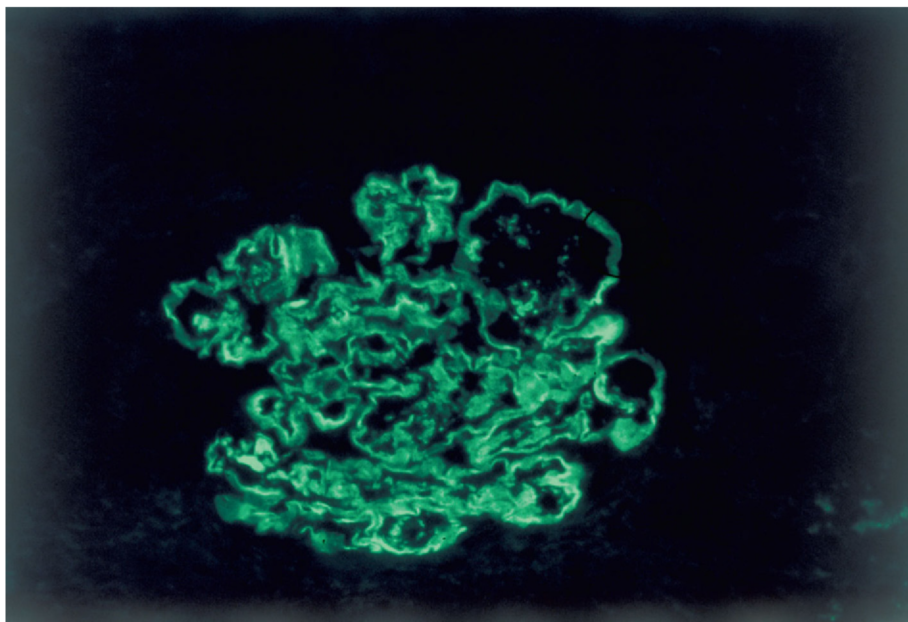


Figure 1.9 Examen en immunofluorescence. Dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire au cours d'un syndrome de Goodpasture.

l'anse furosémide ou bumétanide chez les patients non oliguriques, avec créatininémie de l'ordre de 200 à 400 µmol/L.

1.8.2.3.2 Traitement étiopathogénique

Il vise à corriger le désordre immunologique et à faire régresser les lésions glomérulaires.

Trois méthodes thérapeutiques sont applicables : la corticothérapie, le traitement immunosuppresseur, les échanges plasmatiques. Aucune étude randomisée n'est disponible. La décision tient compte :

- de la sévérité de l'atteinte pulmonaire ;
- de la sévérité de l'atteinte rénale, jugée sur la gravité de l'insuffisance rénale, le caractère actif ou scléreux des lésions histologiques rénales.

Les indications thérapeutiques sont ainsi schématisables :

- en cas d'hémoptysies sévères avec infiltrats extensifs et hypoxémie :
  - emboles de 500 à 1000 mg de méthylprednisolone trois à cinq jours de suite,
  - échanges plasmatiques de 2 à 4 litres tous les jours pendant 5 à 15 jours, selon l'évolution. Ces deux mesures sont efficaces, parfois salvatrices, chez la quasi-totalité des patients ;
- en cas d'atteinte glomérulaire proliférative, quelle que soit la gravité de l'insuffisance rénale, la même attitude que celle décrite ci-dessus apparaît recommandable ; on peut adjoindre d'emblée le CYC (voir ci-après). Une amélioration rénale est obtenue chez environ 50 % des patients ;
- le traitement de fond se fixe comme objectif de faire disparaître les anticorps anti-MBG ou d'empêcher leur réapparition après traitement par échange plasmatique : il associe CYC,

50 à 100 mg/j, et prednisone, 1 à 1,5 mg/kg/j, pendant six à huit semaines, avec diminution très progressive de la posologie de ce dernier médicament. Ce traitement est prescrit après la phase aiguë décrite ci-dessus, ou d'emblée si l'atteinte pulmonaire est modérée et si l'atteinte glomérulaire apparaît peu sévère ou déjà en partie fibreuse, peu proliférative. On doit vérifier que les anticorps circulants anti-MBG diminuent ou disparaissent avec le traitement.

Le pronostic rénal du syndrome de Goodpasture est cependant assez médiocre avec évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale en quelques mois ou années, parfois d'emblée. En cas d'insuffisance rénale nécessitant la dialyse lors du diagnostic, la survie rénale à un an est de 8 %. Des rechutes pulmonaires peuvent survenir, mais les rechutes rénales sont exceptionnelles.

Rarement, une GNRP de type 1 peut survenir après transplantation rénale chez un patient avec syndrome d'Alport du fait de la présence, dans le greffon rénal de l'antigène absent dans les reins natifs.

1.8.3 Les glomérulonéphrites rapidement progressives de type 2

Dans ce groupe hétérogène de GNRP, les dépôts de complexes immuns circulants dans la MBG ou leur formation in situ entraînent un afflux de cellules inflammatoires et activent la cascade du complément. Un trait commun est la présence de dépôts glomérulaires granuleux d'immunoglobulines et, dans de nombreux cas, de composants du complément (C3, C1q).

De telles GNRP peuvent compliquer le cours d'affections auto-immunes (Tableau 1.6), dont les signes principaux ont été décrits dans les chapitres correspondants ; des lésions d'angéite microvasculaire sont associées aux lésions glomérulaires dans le LED et dans les cryoglobulinémies mixtes. Leur traitement est initialement le même que celui des GNRP pauci-immunes : corticothérapie à forte posologie, CYC. Dans la cryoglobulinémie mixte les échanges plasmatiques font disparaître rapidement la cryoglobuline.

Environ 20 % des GNRP de type 2 sont d'origine infectieuse. Les GNRP compliquent les infections suppurées à pyogènes : endocardites aiguës ou subaiguës (Osler), pneumopathies, abcès pulmonaires, autres abcès viscéraux (osseux, médiastinaux). L'alcoolisme apparaît comme un facteur favorisant leur survenue. Les organismes responsables sont les staphylocoques dorés, les streptocoques, les bacilles à Gram négatif. L'infection peut être septicémique ou non. Le syndrome de GNRP apparaît à une date variable après le début de l'infection, de quelques jours à plusieurs semaines,

Tableau 1.6 Glomérulonéphrites rapidement progressives d'affections auto-immunes (type 2)

Affection	Dépôt glomérulaire prédominant
Lupus érythémateux disséminé	IgG
Cryoglobulinémie mixte	IgG-IgM
Purpura rhumatoïde	IgA
Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)	IgA

selon le type de l'affection microbienne. L'hypocomplémentémie est fréquente. La biopsie rénale montre dans la plupart des cas qu'une prolifération glomérulaire endocapillaire (mésangiale) est associée à la prolifération extracapillaire ; des dépôts glomérulaires granuleux du composant C3, parfois associés à des dépôts d'immunoglobulines. Les deux caractères : prolifération endocapillaire et dépôts de C3 distinguent les GNRP post-infectieuses des GNRP idiopathiques ou angéitiques pauci-immunes. Un de leurs traits essentiels est le parallélisme évolutif entre l'atteinte rénale et la maladie infectieuse. Le traitement de la GNRP est celui de l'infection. Quand celle-ci est traitée efficacement et de façon précoce, l'atteinte rénale guérit ou ne laisse que des séquelles mineures, non évolutives : hématurie microscopique, protéinurie modérée sans SN ; une seconde biopsie rénale montre dans ces cas des lésions focales et segmentaires fibreuses atteignant 10 à 20 % des glomérules. Quand le traitement de l'infection est tardif ou incomplètement efficace, les lésions de GNRP évoluent vers la fibrose de croissants extracapillaires avec en quelques semaines apparition d'une sclérose glomérulaire complète, associée à des lésions tubulo-interstitielles fibrocellulaires massives ; ces lésions sont à l'origine d'une insuffisance rénale sévère, irréversible, imposant le traitement par dialyse. Le pronostic vital dépend de la cure du foyer infectieux.

1.8.4 Les glomérulonéphrites rapidement progressives de type 3

Les GNRP de type 3 sont les plus fréquentes : elles ont notamment comme trait commun l'absence de dépôts glomérulaires significatifs d'immunoglobulines (Encadré 1.4). La présence d'auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est détectée dans la majorité (environ 80 %) de ces cas : par immunofluorescence indirecte montrant leur caractère cytoplasmique ou périnucléaire ou par méthode immunoenzymatique (ELISA). Selon le type de l'affection, la fréquence de telle ou telle spécificité des ANCA (précisée par ELISA) est prédominante, sans être exclusive.

Encadré 1.4 Traits principaux des glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes

Absence de dépôts glomérulaires d'immunoglobulines
Présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)
Atteinte rénale :

- isolée : forme idiopathique ;
- associée à d'autres atteintes viscérales/systémiques :
  - granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener),
  - polyangéite microscopique (PAM),
  - granulomatose à éosinophiles avec micropolyangéite (anciennement maladie de Churg et Strauss).

1.8.4.1 Physiopathologie

Un rôle pathogène direct des ANCA est suggéré par leur effet amplifiant in vitro sur les fonctions pro-inflammatoires des polynucléaires neutrophiles et des monocytes : dégranulation, « explosion » oxydative avec libération de formes actives de l'oxygène. De plus en présence d'ANCA, les polynucléaires neutrophiles ainsi activés sont capables de libérer des enzymes lytiques capables de léser les cellules endothéliales cultivées — un phénomène qui peut être rapproché des lésions microvasculaires des vascularites humaines. De plus, certains antigènes libérés par les polynucléaires activés se lient aux cellules endothéliales et forment avec les ANCA circulants des complexes immuns capables d'entraîner une apoptose des cellules endothéliales.

D'autres facteurs étiopathogéniques ont été impliqués :

- des facteurs génétiques : la GPA a été associée à certains allèles HLA-DP et la PAM à certains allèles DQ ;
- des facteurs toxiques : la silice, mais aussi certains médicaments (hydralazine, propylthiouracile, allopurinol) ont été associés à la survenue de ces GNRP ;
- des agents infectieux : plusieurs cas de vascularites avec ANCA de type cytoplasmique ont été décrits après infection à *Staphylococcus aureus* par homologie croisée entre molécules antigéniques.

1.8.4.2 Tableau clinique

Le tableau clinique des GNRP pauci-immunes dépend de l'existence et de la nature des atteintes extrarénales.

Le syndrome rénal glomérulaire, commun à toutes les formes de GNRP, comprend constamment une hématurie et une protéinurie d'abondance variable et une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë installée en quelques semaines. Le SN et l'HTA sont rares.

Les atteintes systémiques extrarénales sont très variées (Encadrés 1.5, 1.6, 1.7). Elles réalisent, en association avec le syndrome de GNRP et la présence d'ANCA des ensembles pathologiques correspondant aux vascularites systémiques : GPA, la mieux individualisée des vascularites par la présence de granulomes ; PAM et maladie de

Encadré 1.5 Signes extrarénaux communs aux vascularites aiguës nécrosantes avec glomérulonéphrite rapidement progressive

Fièvre, amaigrissement
Arthralgies
Myalgies
Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats pulmonaires
Purpura non plaquettaire
Livédo réticulaire
Uvéite, kératite
Hyperleucocytose
Augmentation de la vitesse de sédimentation

Encadré 1.6 Signes extrarénaux caractéristiques[1] de la granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener)

Rhinorrhée, sinusite, ulcérations nasales
Pharyngite, ulcérations buccales
Otite
Uvéite, kératoconjonctivite
Toux, dyspnée, hémoptysies
Infiltrats pulmonaires, cavitaires, nodulaires
Présence d'ANCA[2] dans 90 % des cas cytoplasmiques (antiprotéinase 3)

[1] Non spécifiques.
[2] Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Encadré 1.7 Signes extrarénaux caractéristiques[1] de la polyangéite microscopique

Douleurs abdominales
Neuropathie périphérique (multinévrite)
Insuffisance coronarienne
Insuffisance cardiaque
Hypertension artérielle
Hyperéosinophilie
Présence d'ANCA[2] dans 80 % des cas périnucléaires (antimyéloperoxydase)

[1] Non spécifiques.
[2] Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Churg et Strauss. Les Encadrés 1.6 et 1.7 schématisent les situations cliniques et immunologiques. Dans les PAM, l'atteinte rénale peut être isolée sans aucun autre signe clinique. Plusieurs études ont montré que des GNRP avec signes extrarénaux compatibles aussi bien avec une GPA qu'avec une PAM pouvaient être associées indifféremment à la présence d'ANCA de type cytoplasmique ou de type périnucléaire.

Dans les formes les plus sévères de vascularites, avec IRA, on doit obtenir les résultats de la recherche d'ANCA et les premières données de la biopsie rénale en 24 heures.

Dans les formes typiques de GPA, on met en évidence des granulomes dans la biopsie nasale, dans la biopsie rénale, en situation périglomérulaire ou périartériolaire. Dans les formes typiques de PAM, il existe un infiltrat cellulaire périvasculaire, non granulomateux, affectant les artérioles et les artères de moyen calibre, avec pour ces dernières, nécrose fibrinoïde de la média.

1.8.4.3 Traitement

Les GNRP pauci-immunes, avec ou sans signes systémiques de vascularite, bénéficient de la corticothérapie, de l'immunosuppression, des échanges plasmatiques. La

contre-indication à ces traitements est l'existence de lésions fibreuses, à l'évidence irréversibles, à la biopsie rénale. Dans les autres cas, le traitement doit être instauré en urgence. Le traitement est identique, qu'il s'agisse d'une GPA ou d'une PAM. Il associe un traitement initial et un traitement d'entretien.

1.8.4.3.1 Traitement initial

Il repose sur :

- les corticoïdes : injection de trois emboles intraveineux de méthylprednisolone de 500 à 1000 mg, avec relais per os par prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j pendant un à deux mois, suivi d'une diminution très progressive de la posologie ;
- le CYC : par méthode classique 1 à 2 mg/kg/j par voie orale ou plus souvent intraveineuse avec emboles mensuels : 500 à 700 mg/m^2 sc (perfuser en 1 à 2 heures dans 500 mL de soluté isotonique de NaCl ou de glucosé), une fois par mois ; la posologie de l'embole est diminuée de moitié chez les patients dialysés ;
- les échanges plasmatiques : recommandés chez les patients avec atteinte pulmonaire, chez ceux avec dégradation rapide de la fonction rénale et chez les patients traités par dialyse. Ils sont en général prescrits pendant deux semaines (un échange toutes les 48 heures), parfois plus si l'état clinique reste préoccupant ;
- le rituximab, qui tend à remplacer le CYC du fait de son efficacité même dans les formes sévères de GNRP de type 3.

1.8.4.3.2 Traitement d'entretien

Il doit être prescrit pour une durée d'au moins 18 mois en raison du risque de rechutes. Il associe la prednisone à doses dégressives à la prescription d'azathioprine (2 mg/kg/j) ou de MMF (2 g/j en deux prises).

Certains patients, même guéris, gardent des ANCA positifs, à un taux généralement faible.

En cas de rechute, un traitement d'attaque est à nouveau prescrit.

La surveillance de l'évolution des GNRP après la phase aiguë se fonde sur :

- les signes cliniques ;
- le dosage régulier des ANCA (par exemple tous les mois), dont la concentration diminue progressivement.

Même en l'absence de signes cliniques, l'élévation des ANCA peut précéder et annoncer une rechute de vascularite, y compris de la localisation rénale, qui survient chez environ 20 % des patients.

Avec ces traitements, la survie des patients à cinq ans est de 85 %. La survie rénale à cinq ans est évaluée à 75 % pour la GPA et à 40 % pour les MPA. La plupart des patients gardent des séquelles rénales. Les principaux facteurs associés à la survie rénale sont la créatininémie à l'admission et le pourcentage de glomérules avec croissants sur la biopsie. L'âge supérieur à 65 ans et la présence d'hémorragies intra-alvéolaires à l'admission sont des facteurs associés à un risque augmenté de décès.

Le risque thérapeutique souligne l'importance des données histologiques rénales : on ne doit entreprendre le traitement que si les lésions rénales sont actives, potentiellement réversibles, non fibreuses.

1.9 Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses

1.9.1 Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique de l'enfant et de l'adolescent

1.9.1.1 Définition, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

La glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (GNAPS) ici envisagée est strictement définie :

- installation brusque d'un syndrome néphritique aigu chez un patient sans antécédent de maladie rénale ;
- épisode infectieux, le plus souvent pharyngé, des voies aériennes supérieures, ou cutané, précédant d'une à trois semaines les signes rénaux ;
- infection streptococcique, avec concentration élevée ou ascendante des anticorps anti-antigènes streptococciques ;
- abaissement du complément sérique et de son composant C3 ;
- lésions glomérulaires caractérisées par une prolifération endocapillaire exclusive (ou très prédominante).

Ce dernier critère est rarement obtenu chez l'enfant, la biopsie rénale n'étant faite que dans les formes cliniquement douteuses.

La GNAPS atteint surtout le sujet jeune, enfant de 2 à 12 ans, ou l'adolescent des deux sexes. Elle peut survenir sporadiquement ou par épidémies. Sa prévalence a nettement diminué dans les 20 à 30 dernières années, probablement en raison du traitement antibiotique précoce, et largement répandu, des infections streptococciques pharyngées ou cutanées ; elle est plus fréquente dans les pays en moindre développement.

Histologiquement, le trait marquant des GNAPS est la prolifération des cellules mésangiales, qui peut être importante ou modérée, accompagnée d'une hypertrophie discrète de la matrice mésangiale. Dans les formes les plus sévères des GNAPS, elle est associée à des lésions dites exsudatives, définies par l'infiltration des capillaires glomérulaires par des polynucléaires neutrophiles. Des dépôts extramembraneux, sur le versant externe épithélial de la MBG (*humps*), sont présents dans les formes exsudatives de la maladie, composés d'IgG et du composant C3 du complément. Une prolifération extracapillaire (« croissants ») non circonférentielle atteignant 5 à 20 % des glomérules peut être présente sur la biopsie rénale initiale chez 10 à 30 % des patients.

1.9.1.2 Signes

Le signe majeur de la maladie est le syndrome néphritique aigu, défini ci-dessus. Les œdèmes du visage (palpébraux), des lombes et des membres sont révélateurs de la maladie chez la plupart des patients. Les autres éléments du syndrome néphritique sont le plus souvent réunis : l'hématurie, microscopique ou macroscopique est constante, l'HTA presque constante ; dans 10 à 20 % des cas la protéinurie est minime, inférieure à 1 g/24 h, ou absente. Un SN (protéinurie > 3 g/24 h) associé au syndrome néphritique aigu est présent chez environ 10 % des patients. La créatininémie est modérément élevée, avec DFG souvent estimé à la moitié de sa valeur normale. Les formes les plus sévères de la GNAPS comportent une défaillance

cardiaque et/ou une encéphalopathie hypertensive avec convulsions et/ou une IRA. La défaillance cardiaque et l'encéphalopathie sont liées à l'HTA avec surcharge volémique majeure consécutive à la rétention rénale primitive de sodium et d'eau. La réninémie et l'aldostéronémie sont abaissées de façon appropriée. L'œdème aigu du poumon affecte 20 à 40 % des patients.

L'IRA, définie par une oligurie inférieure à 400 mL/24 h, avec créatininémie supérieure à 300 μmol/L est présente dans 10 à 20 % des cas de GNAPS ; la natriurèse est spontanément basse (< 20 mmol/L) et la concentration uréique urinaire élevée, avec rapport U/P de l'urée supérieur à 10.

Le complément sérique hémolytique total est abaissé, inférieur à 60 % de la valeur normale, chez la quasi-totalité des patients ; son composant C3 l'est également, inférieur à 600 mg/L, avec présence d'un activateur circulant du C3 ; le composant C4 est le plus souvent normal.

Une cryoglobulinémie mixte IgG-IgM est présente chez la moitié des patients environ.

Les anticorps antistreptocoques (antistreptolysines, antistreptodornases) sont élevés d'emblée ou s'élèvent lors des examens successifs rapprochés chez les trois quarts des patients.

L'infection responsable de la GNAPS, datant d'une à trois semaines, a presque toujours disparu à l'admission du patient en service hospitalier ; l'anamnèse retrouve une angine, un épisode fébrile avec toux, une infection cutanée (impétigo chez l'enfant). Ces infections ont été traitées ou sont en cours de traitement au moment où survient le syndrome néphritique aigu.

1.9.1.3 Physiopathologie

Bien que la nature précise du lien unissant l'infection streptococcique et la glomérulopathie ne soit pas clairement établie, les facteurs indiqués ci-dessous apparaissent impliqués dans la genèse des lésions rénales :

- néphritogénicité de constituants, en particulier cationiques, du streptocoque, qui se fixent sur la membrane basale et les cellules mésangiales ;
- formation in situ, consécutivement, de complexes immuns, déclenchant l'activation de la voie alterne du complément, la formation du complexe d'attaque membranaire du complément, l'attraction de polynucléaires, des macrophages et des lymphocytes T avec production de cytokines cytotoxiques ;
- phénomènes d'auto-immunité dus : d'une part, à l'antigénicité croisée entre des composants streptococciques et des constituants du glomérule ; d'autre part, à l'altération des IgG, modifiées par des toxines streptococciques, et se manifestant par une autoréactivité anti-IgG ;
- intervention de l'immunité cellulaire avec présence dans le tissu rénal de macrophages et de lymphocytes T.

1.9.1.4 Évolution, traitement

L'évolution de la GNAPS, telle qu'elle est définie dans ce chapitre, est cliniquement favorable sans autre traitement que symptomatique chez la grande majorité des patients, comme le montrent les données des plus grandes séries de la littérature :

- la fonction rénale, jugée sur la créatininémie, revient à la normale en quelques jours ou une à deux semaines ; il en est de même de l'HTA. Le complément sérique redevient normal en une à huit semaines ;
- les anomalies urinaires, protéinurie et hématurie microscopique, persistent plus longtemps, souvent plusieurs mois ou un an ou plus après l'épisode aigu. Dans la plupart des cas, elles tendent à s'atténuer puis disparaissent. Dans quelques cas, elles persistent, surtout l'hématurie microscopique : elles sont stables, purement séquellaires, sans conséquence clinique ;
- les anomalies correspondent à des lésions glomérulaires fixées, elles-même séquellaires, comme l'ont mis en évidence des biopsies rénales répétées, faites dans quelques cas : persistance d'une discrète prolifération mésangiale avec hypertrophie glomérulaire, associée à des dépôts de C3 ;
- l'existence d'une prolifération extracapillaire focale (atteignant 10 à 15 % des glomérules) n'a pas de signification péjorative et peut avoir disparu sur une deuxième biopsie rénale. De même, les formes initialement oligoanuriques avec insuffisance rénale pouvant nécessiter une hémodialyse ont la même évolution à long terme que les formes habituelles de GNAPS ;
- le « passage » de l'épisode néphritique aigu à un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive avec prolifération extracapillaire diffuse aboutissant à l'insuffisance rénale terminale en quelques semaines est heureusement exceptionnel.

À terme, la guérison est totale, sans séquelles, sans persistance d'anomalies urinaires chez 90 à 95 % des enfants.

Le traitement de la GNAPS est purement symptomatique : c'est celui de la surcharge hydrosodée avec hypervolémie et œdèmes viscéraux patents ou menaçants à la phase aiguë. Il comporte :

- le repos au lit ;
- un régime désodé strict ;
- l'administration de diurétiques de l'anse, les plus efficaces dans l'insuffisance rénale : furosémide 40 à 120 mg, bumétanide 2 à 5 mg. Ils sont injectés par voie intraveineuse dans les cas les plus sévères ; le recours à la dialyse est très rarement nécessaire.

Une perte de poids de 2 à 3 kg doit être obtenue en quelques heures chez l'adulte. L'antibiothérapie antistreptococcique est inutile à la phase de syndrome néphritique aigu ; de plus, dans la plupart des cas les patients ont été traités avant l'admission en service hospitalier.

1.9.2 Glomérulonéphrite post-infectieuse de l'adulte

La glomérulonéphrite post-infectieuse de l'adulte (GNAPIA) atteint des patients de tous âges ; elle est révélée par un syndrome néphritique aigu, avec ou sans SN. Comme la GNAPS de l'enfant, l'atteinte rénale se manifeste plusieurs jours après l'infection, traitée ou en cours de traitement ; ce tableau clinique distingue la GNAPIA de l'adulte de la glomérulonéphrite rapidement progressive concomitante d'un état infectieux évolutif, et dont l'évolution dépend du traitement anti-infectieux. La GNAPIA a cependant certains traits qui la distinguent de la GNAPS de l'enfant et de l'adolescent :

- le staphylocoque est le germe responsable de la GNAPIA avec une fréquence voisine de celle du streptocoque ;

- le diabète et l'alcoolisme en sont des facteurs favorisants ;
- une pneumonie aiguë peut être l'infection déclenchante, à côté des infections pharyngées et cutanées ;
- la biopsie rénale est nécessaire au diagnostic de GNAPIA, en raison de sa rareté, de la présence possible de lésions rénales préexistantes à l'épisode aigu (néphroangiosclérose, glomérulosclérose), de la valeur pronostique péjorative de la présence d'une prolifération extracapillaire majeure ;
- l'évolution est globalement moins favorable que celle de la GNAPS de l'enfant et de l'adolescent : selon plusieurs études, la guérison complète survient chez seulement 30 à 60 % des patients. Certains patients doivent être traités par dialyse à la phase aiguë de la maladie. Les séquelles fonctionnelles rénales sont de sévérité variable, 5 à 15 % des patients atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale.

1.10 Glomérulopathies du lupus érythémateux aigu disséminé

1.10.1 Épidémiologie

Le LED est une des maladies systémiques auto-immunes les plus fréquentes. Son incidence en Europe est de 4 pour 100 000 par an et sa prévalence est de 40 pour 100 000 par an. Cette pathologie survient neuf fois sur dix chez la femme avec un début entre 15 et 40 ans. La prévalence du LED est plus élevée dans les populations non caucasiennes (sujets noirs ou asiatiques). L'atteinte rénale, jugée sur la protéinurie, affecte environ 50 % des patients lupiques : dans quelques séries où des biopsies rénales ont été faites systématiquement, même en l'absence de protéinurie, des anomalies histologiques glomérulaires ont été constatées chez environ 75 % des patients. Dans la plupart des cas, la néphropathie est mise en évidence dans les premières années de la maladie, chez des patientes ayant un LED connu, ou est révélée en même temps que l'atteinte rénale par des manifestations cutanées et/ou viscérales extrarénales. Rarement une atteinte rénale isolée, notamment une GEM, révèle le LED : le diagnostic se fonde sur la sérologie lupique ou rétrospectivement sur l'apparition de manifestations rénales après plusieurs mois ou années.

1.10.2 Pathogénie, anatomie pathologique

1.10.2.1 Pathogénie de la glomérulopathie lupique

La néphropathie lupique, comme les autres localisations viscérales de la maladie, est de nature auto-immune. Les auto-anticorps du LED sont très nombreux ; les plus importants sont dirigés contre des constituants du noyau cellulaire : ADN natif, protéines nucléaires, histones cationiques complexées avec l'ADN pour former la chromatine, ribonucléoprotéines associées à l'ARN [RNP, Sm, SS-A (RO), SS-B (La)]. D'autres auto-anticorps sont dirigés contre des constituants cytoplasmiques (ribonucléoprotéines cytoplasmiques), contre des antigènes plaquettaires ou de globules rouges, contre des antigènes lipidiques ou lipoprotéiniques (phospholipides, cardiolipides). Leur pathogénicité reste mal connue. On constate cependant que les

néphropathies lupiques les plus sévères surviennent souvent en concomitance avec des concentrations élevées d'anticorps anti-ADN natifs, anti-SM et anti-RO. Les anticorps sont le plus souvent des IgG_1 ou des IgG_3, qui fixent le complément et sont ainsi capables de déclencher la réaction inflammatoire.

La glomérulopathie lupique est caractérisée par le dépôt granuleux discontinu sur la MBG d'IgG, détecté par immunofluorescence. L'antigène complexé avec l'anticorps IgG dans le rein reste mal connu, comme le mécanisme conduisant à la localisation rénale du complexe immun. Celui-ci peut être soit circulant et déposé dans le glomérule (couple ADN–anti-ADN), soit être formé in situ dans le glomérule, l'antigène, par exemple une histone cationique, étant fixé (« planté ») sur la MBG. Dans tous les cas, ces complexes immuns circulants activent la voie classique du complément et de nombreuses cellules immunitaires (par exemple polynucléaires, monocytes, cellules NK). Récemment, un rôle important a été attribué aux basophiles activés présents au cours du lupus et capables d'aggraver les lésions rénales en amplifiant la production d'IgE autoréactives.

De nombreux facteurs contribuent au déclenchement et aux poussées de la maladie :

- les facteurs génétiques : ils sont connus de longue date. Le risque de développer un lupus dans la fratrie d'une patiente atteinte est de 5 %. En cas de jumeaux monozygotes, ce risque augmente à 40 %. Le LED n'est pas une maladie monogénique. Cependant, des déficits génétiques en protéines précoces de la cascade du complément (C1q, C2, C3 ou C4) sont associés à la survenue d'un lupus. Ces déficits pourraient favoriser le défaut d'élimination des complexes immuns ;
- les facteurs hormonaux : ils sont à l'évidence impliqués dans la physiopathologie comme en témoignent la prédominance féminine et le rôle déclenchant de la grossesse et des estroprogestatifs ;
- les facteurs environnementaux : les rayons ultraviolets, mais aussi certains médicaments (isoniazide, bêtabloquants) peuvent déclencher la maladie.

1.10.2.2 Anatomie pathologique

La néphropathie comprend six classes, définies par l'International Society of Nephrology et la Renal Pathology Society (ISN/RPS Classification) en 2003. Une brève description des différentes classes est donnée dans le Tableau 1.7. L'intérêt de cette classification est avant tout thérapeutique et pronostique.

La classe V peut être isolée, révélatrice de la maladie, ou associée à une classe III ou IV.

Deux traits sont caractéristiques des glomérulopathies lupiques :

- la richesse des dépôts immuns : ces dépôts sont des complexes immuns contenant surtout de l'IgG, mais aussi de l'IgM, de l'IgA, du C3, du C4 et du C1q, la présence de ce dernier étant très évocatrice de lupus ;
- leur localisation : mésangiaux de façon constante, mais aussi sous-endothéliaux (entre la MBG et la cellule endothéliale) et parfois extramembraneux.

Dans les formes prolifératives actives, on peut voir un épaississement très important de la MBG donnant l'aspect « en fil de fer » (*wire-loop*) et des corps hématoxyliques de Gross (débris nucléaires dans les zones de prolifération). Cette dernière lésion est pathognomonique du lupus.

Tableau 1.7 Classification ISN/RPS des glomérulonéphrites lupiques

Classe	Description	Fréquence (%)	Pronostic
I	Nom : rein normal MO : rein normal IF : dépôts dans le mésangium		Excellent
II	Nom : GN mésangiale MO : hypercellularité mésangiale IF : dépôts dans le mésangium	15	Excellent
III	Nom : GN proliférative focale (< 50 % des glomérules atteints) MO : prolifération endocapillaire ± extracapillaire IF : dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux Préciser (A) ou (C)	25	Bon, mais évolution vers la classe IV dans 20 % des cas
IV	Nom : GN proliférative diffuse (> 50 % des glomérules atteints) MO : prolifération endocapillaire ± extracapillaire ± thrombi intracapillaires IF : dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux Préciser (S) ou (G) Préciser (A) ou (C)	50	Réservé (survie rénale à 5 ans de 70 %)
V	Nom : GN extramembraneuse MO : GEM sans prolifération IF : dépôts extramembraneux surajoutés	10	20 % d'IRC à 10 ans si le syndrome néphrotique persiste
VI	Nom : GN sclérosante avec 90 % de glomérules scléreux après une GN stade III ou stade IV		Rapide vers l'IRC terminale

GN : glomérulonéphrite ; MO : microscopie optique ; IF : immunofluorescence ; (A) : lésions actives ; (C) : lésions chroniques cicatricielles ; (S) : lésions segmentaires (une partie du glomérule) ; (G) : lésions globales (l'ensemble du glomérule) ; IRC : insuffisance rénale chronique.

Dans les formes les plus sévères de LED avec atteinte rénale, la glomérulopathie est accompagnée par des signes de vascularite aiguë nécrosante.

Ainsi, les lésions rénales lupiques peuvent être estimées semi-quantitativement dans chaque cas particulier selon leur degré d'activité (correspondant à la prolifération cellulaire et à la nécrose) et/ou de sclérose : cette classification aide à la décision thérapeutique. L'évolution des lésions vers la sclérose s'accompagne de la constitution de lésions fibreuses et/ou inflammatoires du tissu interstitiel. La Figure 1.10 illustre l'aspect histologique d'une néphropathie lupique de stade III.

Une forme particulière de néphropathie accompagne les LED avec anticorps antiphospholipides/anticardiolipide, caractérisée par des thrombus intracapillaires de

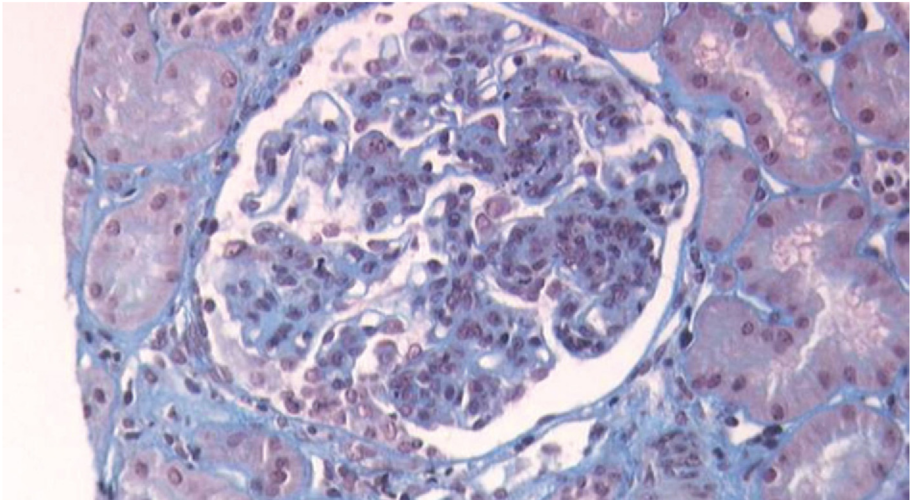


Figure 1.10 Microscopie optique. Néphropathie lupique classe III A, avec prolifération endocapillaire nette.

fibrine réalisant une microangiopathie thrombotique (néphropathie non incluse dans la classification internationale). Cette atteinte rénale peut s'intégrer dans « le syndrome catastrophique des antiphospholipides ».

1.10.3 Signes biocliniques de la néphropathie lupique

La néphropathie lupique s'intègre dans le cadre d'une forme systémique de lupus. Le diagnostic de lupus lui-même repose en pratique clinique sur la présence d'au moins quatre critères parmi les 11 proposés par l'ARA (Société de rhumatologie américaine). Ces critères sont listés dans le Tableau 1.8.

Tableau 1.8 Critères ARA du lupus érythémateux disséminé

1	Éruption malaire en ailes de papillon
2	Lésion de lupus discoïde
3	Photosensibilité
4	Ulcération buccale ou nasopharyngée
5	Polyarthrite non érosive
6	Pleurésie ou péricardite
7	Atteinte rénale avec protéinurie > 0,5 g/j ou hématurie ou leucocyturie
8	Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)
9	Atteinte hématologique : anémie hémolytique, leucopénie (< 4000/mm^3 à 2 reprises), lymphopénie (< 1500/mm^3 à 2 reprises) ou thrombopénie (<100 000/mm^3)
10	Auto-anticorps anti-ADN ou anti-Sm ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anticardiolipine ou fausse sérologie syphilitique avec VDRL (+) et TPHA (–)
11	Présence d'anticorps antinucléaires en dehors de tout traitement inducteur

L'atteinte rénale a une fréquence estimée à 10 à 20 % en France, mais est de plus de 50 % en Asie. Cette atteinte est le plus souvent asymptomatique et doit donc être recherchée systématiquement lors du diagnostic ou du suivi du lupus. Les signes rénaux sont ceux de toute NG, sans particularité notable. L'HTA est rare. La protéinurie, avec ou sans SN, l'hématurie ne permettent pas de prévoir le type histologique ; une insuffisance rénale — en règle générale modérée initialement — est très évocatrice d'une forme proliférative diffuse. Lorsqu'il y a un SN, celui-ci est presque toujours impur.

La ponction biopsie rénale est donc indiquée devant des signes d'atteinte rénale, car la connaissance précise des lésions détermine en grande partie la décision thérapeutique. Au SN peuvent être associées :

- une acidose tubulaire distale de type I (hypokaliémie) en cas de grande hypergammaglobulinémie ;
- une acidose tubulaire de type IV par hypoaldostéronisme hyporéninémique ;
- une thrombose veineuse rénale en cas de SN d'une GEM.

Le diagnostic de néphropathie lupique se fonde :

- sur la présence d'au moins quatre critères de l'ARA ;
- sur la présence dans le sérum des anticorps détaillés ci-dessus (avant tout anti-ADN natif), avec presque toujours abaissement du complément hémolytique total, et des composants C3 et C4. Une cryoglobulinémie mixte IgG-IgM peut être trouvée ;
- sur les caractères histologiques.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de corrélation nette entre l'intensité des anomalies immunologiques sériques et la gravité de la néphropathie.

1.10.4 Évolution et traitement

1.10.4.1 Évolution

L'évolution de la néphropathie lupique est difficilement prévisible. Un certain nombre de critères biocliniques ou anatomiques de gravité, indiquant une évolution probable vers l'aggravation des lésions et la détérioration de la fonction rénale, sont cependant admis :

- lésions prolifératives diffuses avec dépôts sous-endothéliaux (endomembraneux, mésangiaux) abondants ;
- index semi-quantitatif d'activité élevé ;
- présence de lésions d'angéite (ou vascularite) aiguë ;
- présence de lésions tubulo-interstitielles ;
- élévation de la créatininémie ;
- hématurie microscopique abondante.

1.10.4.2 Traitement

Le traitement de la néphropathie lupique repose sur la corticothérapie, associée ou non à des médicaments immunosuppresseurs/cytotoxiques. Le traitement est dicté par les données de l'histologie rénale, les seules formes relevant d'un traitement étant les néphropathies de classe III, IV et V de la classification internationale.

1.10.4.2.1 Traitement des classes III et IV

Il repose sur la prescription d'un traitement d'induction, suivi par un traitement d'entretien :

- traitement d'induction : il associe :
  - une corticothérapie. La prednisone est le corticoïde le plus utilisé ; la posologie initiale est de 1 à 2 mg/kg/j selon l'acuité du syndrome clinique et l'activité lésionnelle, poursuivie pendant 6 à 12 semaines selon la réponse obtenue. La posologie est ensuite décroissante de façon très progressive, poursuivie sur plusieurs mois. Dans les formes les plus sévères avec insuffisance rénale progressive et/ou prolifération extracapillaire et/ou angéite aiguë, des emboles intraveineux de 500 mg de méthylprednisolone sont indiqués,
  - un traitement immunosuppresseur. Deux molécules peuvent être utilisées, le CYC ou le MMF. Le CYC est administré en emboles mensuels de 500 mg/m^2 (protocole dit « Eurolupus ») à 750 mg/m^2 (protocole dit « NIH »). Le traitement par CYC doit être interrompu après trois à six mois (6 emboles). La posologie du MMF est de 2 g/j ;
- traitement d'entretien : il est systématiquement prescrit car les rechutes sont fréquentes. Il comprend :
  - une corticothérapie (prednisone) à faible posologie, de l'ordre de 0,15 mg/kg/j pour une durée indéfinie, plusieurs mois ou années,
  - la poursuite du MMF ou la prescription d'azathioprine à la dose de 1,5 mg/kg/j,
  - un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®) au long cours, en instaurant une surveillance ophtalmologique.

La rémission est définie par l'association d'une créatininémie normale et d'une protéinurie inférieure à 0,5 g/j. La durée du traitement d'entretien reste matière à débat. En cas de stabilité de la maladie, plusieurs équipes tentent un sevrage très progressif en MMF et corticoïdes après deux ans, en maintenant le Plaquenil®. Un protocole national français est en cours pour évaluer cette stratégie. En cas d'atteinte résistante au traitement, il est souhaitable de refaire une biopsie rénale. Si des lésions actives persistent, on peut proposer le CYC ou le rituximab.

1.10.4.2.2 Traitement de la classe V

En présence d'une classe V isolée, le traitement est nettement moins codifié que pour les classes III et IV. Devant un SN, il est cependant habituel de prescrire des corticoïdes, associés à de l'azathioprine ou du MMF, avec en plus de la ciclosporine.

1.10.4.3 Évolution sous traitement

La « survie rénale » à cinq ans est de l'ordre de 90 %. Dans les cas favorables, il persiste le plus souvent de façon définitive, des séquelles rénales : protéinurie et/ou hématurie microscopique minime ; plus rarement élévation modérée de la créatininémie (environ 150 µmol/L) ; lésions segmentaires et focales fibreuses/scléreuses sur une deuxième biopsie rénale, souvent indiquée après quelques semaines ou mois de traitement pour aider à la décision thérapeutique.

Les cas d'évolution défavorable sont marqués :

- soit par l'évolution inexorable vers l'IRC sévère avec résistance de la néphropathie au traitement (en particulier en cas de vascularite aiguë et/ou de lésions tubulo-interstitielles importantes sur la première biopsie rénale) ;
- soit par la survenue de poussées de la maladie avec manifestations extrarénales.

La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets noirs et chez les hommes. Le lupus est responsable d'une surmortalité de causes multiples : poussées lupiques graves, thromboses, infections et excès de morbidité cardiovasculaire probablement favorisée par la corticothérapie prolongée.

1.10.5 Cas particuliers

1.10.5.1 Grossesse

Elle est à risque avec un pourcentage élevé d'avortements spontanés. Le risque de poussée lupique est augmenté surtout au troisième trimestre, avec en parallèle risque d'accouchement prématuré, de mort fœtale et de prééclampsie. Si la patiente a des auto-anticorps anti-SSA, il existe également un risque augmenté de bloc auriculoventriculaire chez le nouveau-né.

Au mieux, si possible, la grossesse doit être planifiée. En cas de lupus en poussée, il faut prescrire une contraception à base de progestatifs de synthèse, les estrogènes étant contre-indiqués. En cas de grossesse, il faut modifier les traitements prescrits : augmentation de la posologie des corticoïdes, arrêt du CYC, du MMF, mais aussi des IEC et des ARA II qui sont contre-indiqués, en raison de leur nocivité fœtale. On peut par contre prescrire de l'azathioprine, de la ciclosporine et de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse. L'aspirine est habituellement ajoutée au traitement dès le premier trimestre (voir chapitre « Rein et grossesse »).

1.10.5.2 Le syndrome des antiphospholipides

Le lupus est associé à un syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans environ 10 % des cas. Le SAPL est défini par l'association de :

- thromboses artérielles et veineuses et/ou avortements à répétition ;
- présence d'anticorps antiphospholipides de type anticoagulant circulant lupique ou anticardiolipine ou anti-beta2GPI retrouvés à plusieurs reprises.

D'autres signes peuvent être présents (livedo, atteintes cardiaques…). Les lésions rénales associées au SAPL peuvent se manifester par une thrombose des gros vaisseaux rénaux (thrombose artérielle ou veineuse), par une microangiopathie thrombotique ou par une néphropathie vasculaire chronique. L'HTA est un signe quasi constant.

Ce syndrome, caractérisé par une thrombophilie excessive, est traité par anticoagulants à vie et par antihypertenseurs.

1.11 Amylose rénale AA et autres néphropathies fibrillaires

1.11.1 Amylose

1.11.1.1 Introduction ; épidémiologie

Les amyloses systémiques sont secondaires à des modifications conformationnelles de protéines qui vont alors s'agréger et se déposer dans les tissus sous forme de fibrilles. Le rein est un des principaux organes cibles des amyloses. L'incidence des

amyloses est estimée à 9 cas par million d'habitants et par an. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension et la prise en charge de ces pathologies. Selon la protéine amyloïdogène, une quinzaine de causes d'amylose sont maintenant caractérisées. Les amyloses AL (chaînes légères d'immunoglobulines), qui sont les plus fréquentes dans le monde occidental (60 à 70 % des causes), sont traitées dans le chapitre « Rein et hémopathies ». La fréquence de l'amylose « réactionnelle » AA décroît dans les pays développés, parallèlement à celle de la tuberculose pulmonaire qui était la cause principale des amyloses AA.

1.11.1.2 Causes

Cinq causes d'amylose représentent plus de 95 % des cas d'amylose :

- l'amylose AA. Les fibrilles amyloïdes sont formées de fragments de protéine AA, protéine de l'inflammation de 12 500 daltons. L'inflammation déclenche la production de nombreuses cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF-α, qui toutes induisent la synthèse hépatique de la protéine AA. Dans l'amylose, le catabolisme de la protéine AA est diminué. Le dépôt de la protéine AA dans les viscères survient après son clivage en un polypeptide de 5800 daltons, clivage lui-même stimulé par les processus inflammatoires. Cependant, tous les sujets chez qui un état inflammatoire persiste ne développent pas une amylose AA. D'autres facteurs entrent en jeu. Ainsi, des facteurs génétiques ont été décrits : les patients caucasiens ayant un génotype SAA1.1 ou les Asiatiques ayant un génotype SAA1.3 développent plus fréquemment une amylose en cas d'inflammation chronique. L'une des causes d'amylose AA est la maladie périodique (ou fièvre méditerranéenne familiale), atteignant les populations du pourtour méditerranéen (notamment juifs sépharades et Turcs), de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène codant pour la protéine marénostrine/pyrine ;
- l'amylose secondaire à une mutation de la transthyrétine (TTR). Cette protéine, synthétisée par le foie, forme des tétramères chargés de transporter la thyroxine et la *retinol binding protein* dans le plasma. De nombreuses mutations ont été décrites. L'atteinte du système nerveux périphérique est très fréquente avec neuropathie sensitivomotrice ascendante ;
- l'amylose systémique sénile secondaire à un dépôt de TTR normale, dont la prévalence pourrait atteindre 10 % chez les sujets de plus de 80 ans ;
- l'amylose secondaire à une mutation de l'apolipoprotéine A1 (ApoA1), relativement fréquente au Nord de l'Italie. Outre l'atteinte rénale, elle se caractérise par une cholestase hépatique lentement progressive ;
- l'amylose AL (traitée dans le chapitre « Rein et hémopathies »).

D'autres causes d'amylose héréditaire sont beaucoup plus rares : mutations de la gelsoline, de la chaîne alpha du fibrinogène (présentation uniquement rénale), du lysozyme. Le tableau est dominé par le SN.

Le Tableau 1.9 résume les principales atteintes des différents types d'amylose, et l'Encadré 1.8 énumère les principales situations associées à la survenue d'une amylose AA.

1.11.1.3 Tableau clinique

L'atteinte rénale est habituellement la même quelle que soit la nature de la protéine amyloïdogène. Elle se caractérise par l'apparition d'une protéinurie glomérulaire puis d'un SN souvent sévère. L'hématurie microscopique n'est présente que dans

Tableau 1.9 Atteintes viscérales selon le type d'amylose systémique

Type d'amylose	Lieu de synthèse	Cœur	Rein	Foie	SNP	SNA	Surrénale
AL	Moelle osseuse	++	++	+	+	+	+/–
TTR mutée	Foie	++	+/–	–	+++	+	–
Amylose sénile	Foie	++	–	–	–	–	–
ApoA1 muté	Foie, intestin	++	++	++	–	–	–
AA	Foie	+/–	++	+	–	+	+

SNP : système nerveux périphérique ; SNA : système nerveux autonome ; TTR : transthyrétine.

Encadré 1.8 Causes principales des amyloses AA

- Tuberculose pulmonaire
- Suppurations chroniques :
  - pulmonaires (bronchectasies) ;
  - osseuses (ostéomyélite) ;
  - des états paraplégiques.
- Rhumatismes inflammatoires chroniques :
  - polyarthrite rhumatoïde ;
  - pelvispondylite ;
  - maladie de Still.
- Maladie de Crohn
- Cancers :
  - maladie de Hodgkin ;
  - tumeurs solides (rein, poumon, plèvre).
- Maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale)
- Déficits immunitaires
- Syndrome de Mückle-Wells (héréditaire avec urticaire et surdité)

5 % des cas. L'HTA est plus rare que dans les autres NG (20 à 30 % des cas). En cas d'atteinte du système nerveux autonome, la pression artérielle peut être dans les valeurs basses avec hypotension orthostatique. Classiquement, l'amylose rénale s'accompagne d'une augmentation de la taille des reins. En fait, cette particularité n'est présente que dans 20 % des cas. L'amylose progresse le plus souvent vers l'insuffisance rénale, mais dans des délais très variables selon la cause de l'amylose. Dans la grande majorité des cas, la biopsie rénale est indiquée : elle seule permet le diagnostic de certitude. En cas de contre-indication à la biopsie rénale, on peut examiner d'autres tissus ou organes par biopsie de graisse sous-cutanée abdominale, ou biopsie des glandes salivaires accessoires, ou biopsie hépatique ou biopsie d'un nerf périphérique s'il existe un territoire cliniquement atteint.

De plus, l'atteinte extrarénale (hépatomégalie, diarrhée, atteinte des nerfs périphériques…) vient souvent compléter le tableau clinique (Tableau 1.9).

1.11.1.4 Diagnostic et caractérisation des amyloses

Le diagnostic est histologique. La substance amyloïde, d'apparence amorphe en microscopie optique, est composée de fibrilles ayant un aspect plissé caractéristique en microscopie électronique. En microscopie optique, le diagnostic d'amylose repose sur la coloration au rouge Congo (aspect rouge vif des dépôts) et sur l'analyse en lumière polarisée (bi-réfringence vert-jaune spécifique de l'amylose). Ces dépôts sont présents dans les glomérules où ils sont d'abord mésangiaux puis forment des nodules. Ils peuvent également être présents à la face interne de la MBG ou dans les vaisseaux. Dans plus de 80 % des cas, des dépôts sont présents dans la média des artérioles ainsi que dans l'interstitium le long des capillaires péritubulaires. Les tubes proximaux présentent surtout des lésions en rapport avec le SN (gouttelettes hyalines).

Seule l'amylose ApoA1 ne s'accompagne pas de dépôts glomérulaires, mais seulement de dépôts interstitiels souvent massifs et qui prédominent dans la médullaire.

L'analyse immunohistochimique permet de différencier amylose AL et amylose AA. Les tests génétiques sont utiles à la recherche de mutations dans les gènes des principales protéines impliquées. La Figure 1.11 montre une amylose glomérulaire d'aspect nodulaire.

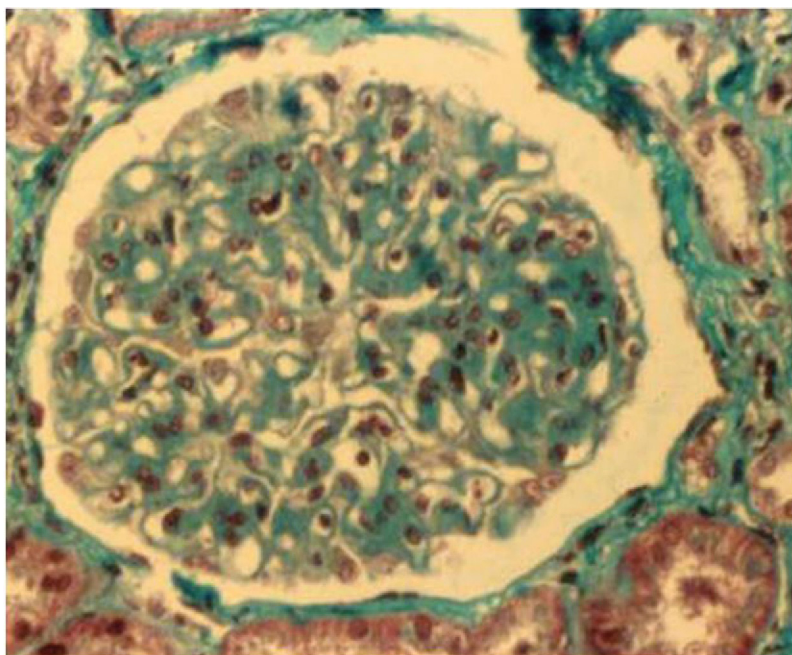


Figure 1.11 Microscopie optique. Amylose AA avec dépôts mésangiaux et ébauches de nodules au sein du glomérule.

1.11.1.5 Évolution, traitement

L'amylose rénale évolue le plus souvent inexorablement vers l'insuffisance rénale, la durée d'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre, allant de quelques mois à plus de dix ans. Un caractère évolutif particulier de l'amylose est l'installation ou l'aggravation brusque de l'insuffisance rénale après une intervention chirurgicale ou un épisode infectieux aigu chez certains patients.

Il n'y a pas de traitement de l'amylose rénale constituée.

En cas d'amylose secondaire AA, il est probable que la guérison ou l'amélioration de la maladie sous-jacente peut ralentir, sinon stabiliser l'évolution de la néphropathie : traitement antituberculeux, traitement antibiotique d'une ostéomyélite, traitement agressif d'une maladie inflammatoire chronique. Des améliorations ont ainsi été décrites avec l'utilisation précoce, dès le diagnostic d'amylose posé, des agents anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale), la colchicine, à la posologie de 1 mg ou plus rarement de 1,5 à 2 mg/j, prévient constamment les accès douloureux et l'amylose rénale des patients non protéinuriques. Sans ce traitement, l'amylose complique l'évolution d'environ 50 % des patients. Les effets secondaires indésirables de la colchicine sont peu importants ; elle est indiquée chez tous les patients dès la découverte de la maladie. Il est possible également, mais non formellement démontré, que la colchicine puisse stabiliser, sinon faire régresser, l'amylose rénale constituée de la maladie périodique, si les lésions sont peu étendues ; dans ces circonstances, la décision thérapeutique dépend des données histologiques rénales.

En cas d'amylose secondaire à une mutation de la TTR ou à une mutation de la chaîne alpha du fibrinogène, une transplantation hépatique est proposée, seule susceptible de guérir la maladie.

1.11.2 Autres néphropathies fibrillaires (non amyloïdes)

Ces glomérulopathies sont définies par leur aspect en microscopie électronique : présence dans les cellules mésangiales et la MBG de dépôts d'aspect fibrillaire (ou microtubulaire), qui sont : soit inorganisés, soit organisés en rangées parallèles (dans ce dernier cas la glomérulopathie est dite « immunotactoïde »). En immunofluorescence, les dépôts sont composés d'IgG de localisation mésangiale et sous-endothéliale, polyclonale ou monoclonale comme le détermine la présence d'une seule ou des deux chaînes légères d'immunoglobulines et de complément. En microscopie optique, l'aspect est variable, peu spécifique : présence de dépôts amorphes ne prenant pas le rouge Congo, prolifération et hypertrophie mésangiale, aspect de GEM ou membranoproliférative. Les glomérulopathies fibrillaires sont soit idiopathiques, soit dépendantes d'une maladie générale : leucémie lymphoïde chronique, cryoglobulinémie mixte (voir ci-dessous). Leur tableau clinique est sans particularité ; un SN est la présentation habituelle, avec hypertension et évolution possible vers l'insuffisance rénale. Il est probable que certaines glomérulopathies fibrillaires sont méconnues en raison de leur absence de spécificité bioclinique et histologique, et de la nécessité du diagnostic par microscopie électronique.

Certaines de ces atteintes sont traitées dans le chapitre « Rein et hémopathies ».

1.12 Rein des cryoglobulinémies mixtes ; néphropathies de l'hépatite C

1.12.1 Épidémiologie

Les cryoglobulinémies sont des protéines précipitant au froid ; celles qui se compliquent de néphropathies sont dites mixtes, car composées d'une IgM et d'une IgG. Des cryoglobulinémies mixtes de type II contiennent une IgM monoclonale anti-IgG et une IgG polyclonale ; elles sont responsables de la plupart des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques ; une atteinte rénale est présente chez plus de la moitié des sujets cryoglobulinémiques. Les cryoglobulinémies de type III sont composées d'une IgM et d'une IgG polyclonales : plus rares, elles sont plus rarement responsables de néphropathie.

Le virus de l'hépatite C (HCV) est la cause principale des cryoglobulinémies mixtes de type II : c'est une découverte très récente, datant du début des années 1990. L'infection par le virus C est démontrée :

- par la présence d'anticorps anti-HCV (ELISA, RIBA) ;
- par amplification par la polymérase (PCR) de l'ARN viral circulant.

Cette infection est mise en évidence chez plus de 80 % des patients ayant une cryoglobulinémie mixte de type II. L'IgG polyclonale a une activité anticorps dirigée contre des antigènes de l'HCV. L'ARN viral peut être détecté par PCR au sein même du cryoprécipité.

Les autres causes de cryoglobulinémies mixtes sont :

- les maladies auto-immunes : LED, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, cirrhose biliaire primitive ;
- les hémopathies malignes, en particulier la maladie de Waldenström et le myélome.

Certaines cryoglobulinémies mixtes sans cause décelable sont dites essentielles.

1.12.2 Physiopathologie ; anatomie pathologique

Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie sont liées à l'obstruction microvasculaire (ischémie) et à la réaction inflammatoire (vascularite). La glomérulopathie cryoglobulinémique est liée au dépôt du complexe immun IgM-IgG, dans le glomérule, en position sous-endothéliale. Ce dépôt est suivi d'une réaction inflammatoire avec activation du système complémentaire et infiltration leucocytaire du glomérule.

Anatomiquement, la glomérulopathie est une glomérulonéphrite de type membranoproliférative lobulaire ou non (voir ci-dessus), associant des dépôts endomembraneux, des thrombus intracapillaires d'IgG et d'IgM (correspondant à la cryoglobuline), et des composants du complément. Des lésions d'angéite aiguë nécrosante sont souvent associées, parfois accompagnées d'une prolifération extracapillaire (croissants) avec dépôt de fibrine ; un œdème interstitiel avec présence de cellules inflammatoires peut être observé en microscopie électronique, un aspect fibrillaire

est possible. La présence de thrombi dans les capillaires glomérulaires, associée aux aspects de GNMP, est très évocatrice de cryoglobulinémie.

1.12.3 Signes

Le syndrome de NG est variable : protéinurie et hématurie, SN, syndrome néphritique aigu, IRA ou insuffisance rénale rapidement progressive. L'hypocomplémentémie est constante avec diminution du complément hémolytique total du C3 et du C4, démontrant l'activation de la voie classique du système. Des signes extrarénaux évocateurs du diagnostic sont présents chez la presque totalité des patients :

- signes cutanés, presque constants :
  - purpura non thrombopénique, parfois nécrotique,
  - érythème polymorphe,
  - livedo ;
- signes articulaires :
  - arthralgies, arthrites ;
- signes neurologiques :
  - neuropathie périphérique, polynévrite ou multinévrite,
  - lésions cérébrales avec syndrome(s) déficitaire(s) ;
- signes pulmonaires, avec infiltrats hémorragiques ;
- signes hépatiques, variables : hépatomégalie avec syndrome biologique net, ou simple élévation modérée des transaminases ; ces signes sont ceux de l'hépatite C.

La cryoglobulinémie est mise en évidence et quantifiée dans le sérum : chaque fois que possible, le prélèvement devrait avoir lieu dans le laboratoire où la recherche est faite, pour éviter des faux négatifs liés à des conditions de transport inadéquates de l'échantillon de sang. La cryoglobulinémie est le plus souvent comprise entre 0,5 et 5 g/L. La biopsie rénale, toujours indiquée, confirme le diagnostic de la néphropathie ; elle en précise le caractère plus ou moins actif (prolifératif, inflammatoire), qui peut influencer la décision thérapeutique.

1.12.4 Évolution, traitement

Les manifestations extrarénales des cryoglobulinémies évoluent par poussées régressives. La néphropathie ne guérit pas spontanément ; cependant son évolution apparaît variable : stable ou progressive avec détérioration de la fonction rénale. Si la néphropathie est peu évolutive, elle n'exige pas de traitement spécifique : les indications du traitement de l'hépatite se fondent sur les manifestations extrarénales de la maladie. À l'opposé, en cas d'insuffisance rénale rapidement progressive, l'association du traitement antiviral à des échanges plasmatiques est recommandée, sans qu'on ait de données établissant son efficacité « rénale » de façon certaine. Les échanges plasmatiques sont indiqués en urgence dans les formes graves avec atteintes cérébrales, pulmonaires, cutanées. L'indication éventuelle de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs doit être mise en balance avec le risque de stimulation de la réplication virale. Au cours des hépatites C avec cryoglobulinémie, l'utilisation du rituximab peut être associée à des réactions

systémiques sévères. Ce traitement ne doit être utilisé qu'après la réalisation d'échanges plasmatiques. Les nouveaux traitements de l'hépatite C, très efficaces et prescrits par voie orale, vont sans doute modifier ces indications thérapeutiques.

1.13 Glomérulopathie à dépôts d'IgA du purpura rhumatoïde

Le PR affecte plus fréquemment l'enfant que l'adulte ; la glomérulopathie du PR représente une cause relativement fréquente d'IRC terminale chez les jeunes patients.

La fréquence de l'atteinte rénale dans le PR reste mal précisée, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte : une protéinurie et/ou une hématurie microscopique seraient présentes chez la moitié d'entre eux environ.

Les lésions glomérulaires sont proches de celles de la néphropathie à dépôts d'IgA (maladie de Berger), associant dépôts mésangiaux d'IgA, et élargissement et/ou prolifération mésangiale (voir ci-dessus). Les traits particuliers de la néphropathie sont :

- la fréquence de la prolifération extracapillaire (épithéliale) formant des « croissants » ;
- l'association aux dépôts d'IgA de dépôts de C3, d'IgG, d'IgM, de dérivés du fibrinogène dans la majorité des cas.

L'atteinte est le plus souvent segmentaire et focale, rarement globale et diffuse.

Les signes biocliniques sont la protéinurie et l'hématurie. Dans une minorité de cas, la protéinurie est abondante à l'origine d'un SN ; de même l'hématurie est plus souvent microscopique que macroscopique. Très rarement une insuffisance rénale et une HTA associées, installées brusquement, réalisent un syndrome néphritique aigu. La recherche d'ANCA est négative ; des complexes immuns circulants contenant de l'IgA peuvent être détectés. Les signes extrarénaux associés sont :

- un purpura non thrombopénique des membres inférieurs ;
- un syndrome digestif : crises douloureuses colitiques ; hémorragies intestinales, diarrhée sanglante, plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte ;
- des arthrites des grosses articulations.

L'évolution de la néphropathie est variable. Elle est le plus souvent favorable en cas d'hématurie microscopique isolée ou associée à une protéinurie modérée de l'ordre de 1 g/L ou par 24 h, avec lésions segmentaires et focales peu prolifératives : les signes urinaires disparaissent en quelques semaines.

À l'opposé, le pronostic rénal est souvent défavorable, avec insuffisance rénale d'évolution progressive en cas de syndrome néphritique aigu initial et/ou de SN, avec lésions prolifératives diffuses, avec sclérose débutante sur la PBR initiale. Il n'y a pas de relation entre la sévérité des manifestations extrarénales et celle de l'atteinte rénale clinique ou anatomique. La néphropathie du PR n'a pas de traitement spécifique ; en cas de lésions prolifératives extracapillaires majeures actives (non scléreuses) avec insuffisance rénale rapidement progressive, un traitement identique à celui des glomérulonéphrites des vascularites aiguës nécrosantes peut être tenté : corticothérapie, voire échanges plasmatiques. L'étude randomisée CESAR testant l'efficacité du CYC dans le PR de l'adulte s'est avérée négative.

1.14 Glomérulopathie à dépôts d'IgA de la cirrhose hépatique

Plusieurs études autopsiques des reins de cirrhotiques ont révélé la grande fréquence des anomalies glomérulaires ; 25 à 100 % des patients présentaient des lésions, selon la technique microscopique utilisée (microscopie optique ou électronique, immunofluorescence).

Les lésions glomérulaires associent : l'épaississement de la MBG ; l'élargissement de la matrice mésangiale ; une prolifération mésangiale discrète ou importante.

L'aspect en microscopie optique est celui d'une glomérulopathie à dépôts d'IgA ou d'une GNMP, avec sclérose glomérulaire d'intensité variable selon les cas. Le point essentiel est la présence de dépôts mésangiaux d'IgA, parfois associés à des dépôts d'IgG et de composants du complément. Les signes biocliniques de la glomérulopathie sont présents seulement chez une minorité de patients, même quand ils sont recherchés systématiquement : protéinurie et hématurie chez environ 10 % des cirrhotiques, SN chez 1 à 2 % d'entre eux. Le syndrome glomérulaire peut être accompagné d'une IRC modérée, en règle générale non ou peu évolutive. Il n'y a pas de traitement spécifique de cette glomérulopathie.

1.15 Néphropathies glomérulaires du paludisme à *Plasmodium malariae* (fièvre quarte)

La responsabilité du *P. malariae* et de la réaction immunitaire que ce parasite entraîne dans les nombreux SN observés en Afrique dans les zones d'endémie palustre semble établie : les enfants de trois à neuf ans sont plus souvent affectés que les adultes par cette NG. Le SN est révélateur de la maladie ; il est isolé initialement : pas d'hypertension, pas d'hématurie, pas d'insuffisance rénale. La protéinurie est souvent massive, non sélective. Plusieurs études ont précisé le type histologique non univoque de la néphropathie : épaississement diffus de la MBG ; sclérose glomérulaire segmentaire et focale ; prolifération endothéliale ou mésangiale modérée. En immunofluorescence : dépôts granuleux endomembraneux d'IgG et d'IgM, et de C3. Les sérums immuns appropriés détectent dans la plupart de ces cas un ou des antigène(s) de *P. malariae* associé(s) aux dépôts d'IgG. Le diagnostic est encore confirmé par la présence d'une parasitémie à *P. malariae* accompagnant le SN. L'indication de la PBR est à peser dans chaque cas, en particulier chez l'enfant. Comme la néphropathie de *P. malariae* est peu sensible aux traitements, il paraît important de distinguer la maladie de la NL ; de plus, même dans le cadre de la maladie, la connaissance précise des lésions a un intérêt pronostique et thérapeutique indiscutable, comme indiqué ci-après.

L'évolution spontanée est caractérisée par la persistance du SN, et l'installation d'une insuffisance rénale progressive. Le traitement antipaludéen n'a pas d'effet sur la néphropathie. La corticothérapie entraîne une rémission (protéinurie non néphrotique) ; ou la guérison (disparition de la protéinurie) du SN chez le quart des

patients environ, avec dans certains cas mise en évidence de la guérison histologique. La réponse au traitement dépend de l'intensité des lésions : la corticothérapie est inefficace quand la sclérose glomérulaire atteint 50 % des glomérules ou plus.

Bibliographie

Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphological spectrum of renal cryoglobulinemia. Medicine 2002;8:398–409.

Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21: 1628–36.

Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok M, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–84.

Chauvet S, Servais A, Frémeaux-Bacchi V. Glomérulopathies à C3. Nephrol Ther 2014;10: 78–85.

De Mik SML, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, Dor FJ. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. BMC Nephrol 2013;14: 74–82.

Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. Semin Immunopathol 2014 (in press), doi :10.1007/s00281-014-0423y.

Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003;362:629–39.

Elsheikha HM, Sheashaa HA. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. Parasitol Rev 2007;101:1183–90.

Garnier A, Peuchmaur M, Deschênes G. Glomérulonéphrite post-infectieuse. Nephrol Ther 2009;5:97–101.

Grateau G, Verine J, Delpech M, Ries M. Les amyloses : un modèle de maladie du repliement des protéines. Med Sci 2005;21:627–33.

Jennette C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63: 1164–77.

Koo H, Kim Y, Lee S, Oh KH, Joo KW, Kim Ys, et al. The effect of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on end stage renal disease and death of lupus nephritis. Lupus 2011;20:1442–9.

Korbet SM. Treatment of primary FSGS. J Am Soc Nephrol 2012;23:1769–76.

Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphological spectrum of renal involvements in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus involvment. Medicine 2009;88:341–8.

Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583–96.

Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern area. Experience with 86 adults and review of the literature. Medicine 2008;87:21–32.

Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidosis: what an internist shoud know. Eur J Intern Med 2013;24:729–39.

Pillebout E, Verine J. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'imunoglobulines A. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris): Néphrologie; 2011:18-037-A-10.

Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2011; doi :10.1002/143651858.

Ronco P, Debiec H. Glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques et secondaires. Presse Med 2012;41:290–7.

Sahali D, Audiard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. Nephrol Ther 2012;8: 180–92.

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis New look at an old entity. N Engl J Med 2012;366:1119–31.

Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2013;369:417–27.

Néphropathie diabétique. Glomérulosclérose

2

Diabetic nephropathy

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

La néphropathie diabétique, compliquant chez la majorité des patients adultes un diabète de type 2, est la première cause de glomérulopathie et d'insuffisance chronique terminale en France et dans la plupart des pays. La glomérulopathie est caractérisée par son évolution sur 15 à 20 ans ou plus, en cinq stades : latence pendant les premières années avec présence d'un état d'hyperfiltration/hyperpression glomérulaire, puis albuminurie de faible abondance (« microalbuminurie ») suivie d'une protéinurie progressivement croissante, enfin détérioration progressive de la fonction rénale. La lésion rénale est la glomérulosclérose, parfois nodulaire, et le plus souvent associée à des lésions microvasculaires ; le rôle de protéines anormalement glyquées dans la genèse des lésions rénales est démontré expérimentalement. La biopsie rénale est indiquée chez les patients diabétiques de type 2 (exceptionnellement chez les diabétiques de type 1) quand des atypies cliniques ou évolutives sont présentes. Les signes associés à ceux de la glomérulopathie sont : la rétinopathie (presque constante), l'hypertension artérielle (chez la majorité des patients), la cardiopathie ischémique, les neuropathies, l'artérite des membres inférieurs, l'obésité. Le traitement a pour objectifs de prévenir l'apparition de la glomérulosclérose chez les patients microalbuminuriques, ou son aggravation si elle est présente, et d'éviter, si possible d'arrêter, la progression d'une insuffisance rénale constituée. Les buts sont la diminution de la protéinurie, la normalisation de la pression artérielle (≤ 130/80 mmHg), la quasi-normalisation de la glycémie (hémoglobine glyquée < 6,5 %). Les médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont indiqués en raison de leur double effet néphroprotecteur et antihypertenseur ; le choix de l'antidiabétique est entre la metformine, le répaglinide et l'insuline, sur une base individuelle, en partie fonction du degré d'atteinte rénale. Au stade terminal de la néphropathie, la transplantation rénale donne des résultats supérieurs à la dialyse. Certains patients diabétiques de type 1 peuvent être traités avec succès par double transplantation rénale et pancréatique, ou par la greffe d'îlots de Langherhans.

Mots clés : Néphropathie diabétique ; Glomérulosclérose ; Hypertension ; Rétinopathie ; Insuffisance rénale chronique

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00002-X

Abstract

Diabetic nephropathy, a complication of type 2 diabetes in the majority of adult patients, is the first cause of glomerulopathy worldwide. It is characterized by a progressive evolution over 20 years or more: latent at its beginning marked by a phase of glomerular hyperfiltration/hyperpression ; later marked by the onset of microproteinuria followed by macroproteinuria; at least marked by a progressive reduction of glomerular filtration rate leading in many patients to end-stage renal disease (ESRD). Glomerulosclerosis, at times nodular, is the anatomical hallmark of the disease, in association with microvascular lesions. Advanced glycation end products, i.e. abnormally glycated proteins, appear to have a crucial role in the pathogenesis of renal lesions. Renal biopsy had to be performed when atypical signs are elicited in diabetic 2 patients, while biopsy has practically no indication in diabetic 1 patients. Non-renal signs accompany the renal disease: retinopathy, almost always present; hypertension, also present in the majority of the patients; ischemic cardiopathy; neuropathies; peripheral arterial disease; obesity. Aims of the treatment are to prevent in microalbuminuric patients the onset of glomerulosclerosis, or to slow down or even stop its progression towards renal insufficiency, by means of glycemic control (glycated hemoglobin < 6.5%) and normalization of blood pressure (≤ 130/80 mmHg). Antagonists of the renin-angiotensin system are the first-choice drugs because of their particular nephroprotective/antiproteinuric as well as their antihypertensive action; glycemic control is afforded by metformin, repaglinide or insulin, ordered on an individualized basis. In ESRD patients, renal transplantation appears to be the best renal replacement therapy; in type 1 diabetic young patients, renal and pancreatic transplantation or graft of pancreatic islets is worth considering.

Keywords: Diabetic nephropathy; Glomerulosclerosis; Hypertension; Retinopathy; Chronic kidney disease

2.1 Épidémiologie

La néphropathie diabétique est la première cause de néphropathie glomérulaire dans le monde. Environ 20 % des patients nouvellement traités par dialyse de suppléance en France ont une glomérulopathie diabétique parvenue à son stade terminal ; cette proportion est inférieure à celle, de l'ordre de 30 %, observée dans les pays du nord de l'Europe (Scandinavie, Allemagne), ou aux États-Unis, où 44 % des patients qui ont débuté la dialyse en 2012 ont un diabète (38 % un diabète de type 2 et 6 % un diabète de type 1). Une glomérulopathie avec insuffisance rénale chronique complique l'évolution d'environ 35 % des diabétiques, qu'il s'agisse d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2. De très nombreux travaux ont été consacrés, au cours des 20 dernières années, à la glomérulopathie diabétique. Ils ont abouti :

- à une classification internationalement reconnue de l'atteinte rénale ;
- à une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques de la glomérulopathie, qui apparaît dépendante d'anomalies métaboliques et d'anomalies hémodynamiques, et de prédispositions génétiques et familiales encore imparfaitement définies ;
- à des recommandations thérapeutiques dont l'efficacité, surtout préventive, est démontrée.

Tableau 2.1 Les stades de la glomérulopathie diabétique

	Ancienneté du diabète	Anomalies biocliniques	Débit de filtration glomérulaire	Anomalies anatomiques rénales
Stade I	Dès la découverte	Aucune	↑ (> 140 mL/min/1,73 m^2 sc)	Augmentation du volume glomérulaire sans anomalie histologique décelable
Stade II	2–5 ans	Aucune	↑ ou normal	Élargissement de la matrice mésangiale
Stade III	5–15 ans	Microalbuminurie 20–200 μg/min (30–300 mg/24 h) Élévation modérée de la pression artérielle	Normal	Idem stade II + degré variable de glomérulosclérose segmentaire et focale, avec hypertrophie des glomérules non scléreux
Stade IV	10–20 ans	Protéinurie > 0,3 g/24 h HTA très fréquente	20–80 mL/min/1,73 m^2 sc	Glomérulosclérose diffuse ou nodulaire
Stade V	> 20 ans	Protéinurie, HTA, insuffisance rénale terminale	< 10 mL/min/1,73 m^2 sc	Glomérulosclérose globale + lésions de hyalinose artériolaire + fibrose interstitielle + atrophie tubulaire

HTA : hypertension artérielle.

Les stades de la glomérulopathie diabétique ont été définis au cours du diabète de type 1 car il est facile de dater le début de la maladie (Tableau 2.1). L'ancienneté du diabète de type 2 est le plus souvent mal connue. Au moment du diagnostic, les patients ont souvent une HTA et une microalbuminurie, voire une protéinurie et une insuffisance rénale chronique.

Il est important de souligner d'emblée que l'hyperglycémie, l'HTA et la protéinurie sont des facteurs de risque modifiables pour limiter la progression vers l'insuffisance rénale chronique.

2.2 Pathogénie et anatomie pathologique de la glomérulopathie diabétique

2.2.1 Hyperfiltration glomérulaire (stade prélésionnel)

Cette modification est observée au stade initial, de découverte du diabète sucré. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est compris entre 140 et 180 mL/min/1,73 m^2 sc, (90–140 mL/min/1,73 m^2 sc normalement). L'élévation du DFG est accompagnée d'une augmentation de taille des reins (estimée échographiquement) et de diamètre et du volume glomérulaire. En revanche, elle n'est pas accompagnée par une augmentation du débit plasmatique rénal, dont la fraction filtrée est ainsi augmentée. Divers facteurs seraient impliqués dans la genèse de l'hyperfiltration glomérulaire, et de l'hypertrophie qui l'accompagne : NO, facteur natriurétique auriculaire, élévation du volume sanguin, glucagon, système rénine-angiotensine. Un strict contrôle de l'hyperglycémie permet de ramener la DFG à la normale chez la plupart des patients.

2.2.2 Glomérulosclérose diabétique

De multiples données expérimentales suggèrent que les lésions glomérulaires du diabète sucré sont consécutives à deux types de mécanismes, l'un d'ordre hémodynamique, l'autre d'ordre métabolique (Tableau 2.2). L'un et l'autre concourent à la constitution de la néphropathie. Celle-ci comporte les éléments suivants :

- épaississement de la membrane basale glomérulaire (> 450–500 nm), dont les anomalies de composition sont mal connues. Il est mal visible en microscopie optique, bien reconnaissable en microscopie électronique ;

Tableau 2.2 Facteurs principaux impliqués dans la genèse des lésions de glomérulopathie diabétique

Facteurs hémodynamiques
Hyperfiltration glomérulaire (initiale) avec augmentation de la pression intracapillaire glomérulaire et lésions pariétales, par :
vasodilatation de l'artériole afférente
élévation du tonus de l'artériole efférente
transmission de la pression artérielle systémique (rôle de l'hypertension artérielle)
Facteurs métaboliques
Hyperglycémie chronique
Hyperlipidémie
Production locale de cytokines pro-inflammatoires/prosclérosantes : TNF-α, TGF-β, interleukine-1
Formation de produits terminaux de glycation : protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine) modifiées par l'excès de glucose, avec augmentation de leur synthèse, diminution de leur catabolisme normal, élaboration de produits de dégradation anormaux toxiques

- élargissement de la matrice mésangiale dû à l'accumulation excessive de plusieurs de ses composants (collagène, fibronectine, laminine), qui constitue la lésion fondamentale de la glomérulosclérose diabétique. La glomérulosclérose est colorée par le PAS et facilement détectée en microscopie optique. Elle peut être diffuse ou nodulaire. La forme diffuse la plus fréquente est caractérisée par l'élargissement uniforme des espaces mésangiaux ; la forme nodulaire, affectant environ 20 % des patients, est caractérisée par l'organisation de lésions en plusieurs nodules arrondis, de taille inégale, répartis en périphérie du floculus, entourés par les capillaires glomérulaires. Pratiquement spécifique du diabète, c'est la lésion rénale du syndrome de Kimmelstiel-Wilson (Figure 2.1). Il existe une corrélation entre l'étendue et l'intensité de la glomérulosclérose d'une part, et la sévérité de l'atteinte clinique d'autre part ;
- dilatations anévrismales des capillaires glomérulaires, contenant un dépôt hyalin acidophile ;
- dépôts, d'abondance variable selon les cas, d'IgG, d'IgM, de dérivés du fibrinogène, de C3, visibles par immunofluorescence ;
- lésions de hyalinose artériolaire atteignant l'intima et la média ;
- au stade terminal de la néphropathie :
  - sclérose glomérulaire diffuse,
  - atrophie tubulaire,
  - fibrose interstitielle,
  - artériolosclérose diffuse.

De nombreuses données expérimentales accordent un rôle majeur aux produits de glycation avancés (*advanced glycation end products* ou AGE). En effet, la glycation des protéines modifie leur fonction, stimule le stress oxydatif et active l'inflammation. Les AGE sont directement impliqués dans la prolifération mésangiale, l'expansion de la matrice mésangiale et l'épaississement de la membrane basale glomérulaire. Ces divers facteurs ont été mis en évidence chez l'animal ; leur extrapolation à la maladie humaine reste incertaine.

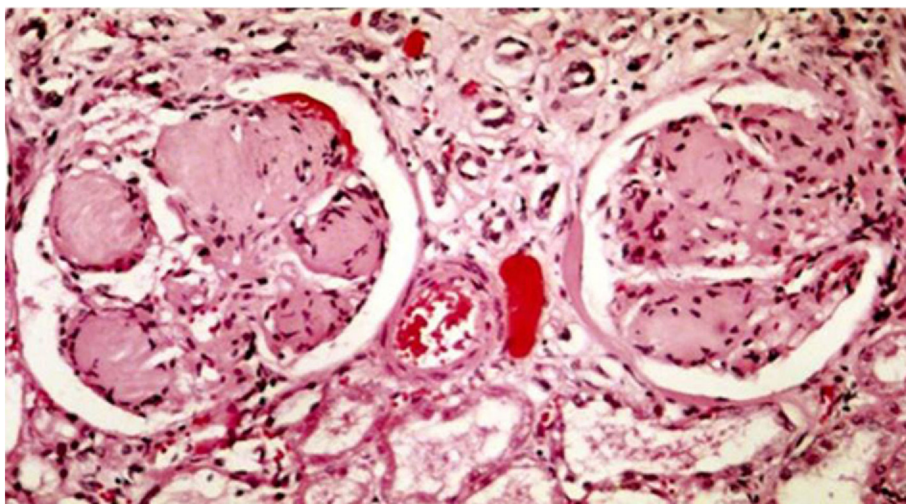


Figure 2.1 Biopsie rénale. Microscopie optique. Glomérulosclérose diabétique nodulaire (syndrome de Kimmelstiel-Wilson).

2.3 Signes biocliniques de la glomérulopathie diabétique

2.3.1 Glomérulopathie débutante (« incipiens »)

2.3.1.1 Microalbuminurie

C'est le signe principal, le plus souvent unique, de la glomérulopathie débutante. Le terme désigne une albuminurie excessive, mais de trop faible abondance pour être détectée par les bandelettes réactives habituelles (ou seulement à l'état de traces indosables). Normalement, elle est inférieure à 20 µg/min (30 mg/24 h), ou inférieure à 2,5 mg/mmol de créatinine urinaire quand la mesure est faite sur échantillon des urines du réveil, et non sur les urines de 24 heures (chez un sujet au repos, en dehors d'une infection urinaire). La microalbuminurie doit être recherchée une à deux fois par an systématiquement chez tout sujet diabétique, et toute valeur pathologique doit être vérifiée. Il n'y a pas d'hématurie microscopique, le débit de filtration glomérulaire est normal (redevenu normal après la phase d'hyperfiltration, Tableau 2.1), la taille des reins normale ou légèrement augmentée.

2.3.1.2 Élévation de la pression artérielle

La microalbuminurie est très souvent associée à une élévation modérée de la pression artérielle. Celle-ci est encore normale haute chez la plupart des sujets, mais significativement plus élevée pour un individu donné, et en moyenne, qu'à la phase initiale du diabète, en l'absence de microalbuminurie. Ainsi une étude de 140 diabétiques rapportait une pression artérielle de 140/80 mmHg en moyenne chez les microalbuminuriques, et de 125/75 mmHg chez les non-microalbuminuriques. La mesure ambulatoire de la pression artérielle montre que la baisse nocturne normale est atténuée chez les diabétiques microalbuminuriques. La pression artérielle est d'autant plus élevée que la microalbuminurie est abondante.

2.3.2 Glomérulopathie diabétique patente

2.3.2.1 Protéinurie

La protéinurie (parfois nommée macroprotéinurie) est supérieure à 0,5 g/24 h et l'albuminurie à 0,3 g/24 h. Un syndrome néphrotique, présent chez environ 20 % des diabétiques atteints de glomérulosclérose, est un signe péjoratif, correspondant à des lésions rénales évoluées.

2.3.2.2 Hématurie microscopique

Elle est présente chez une minorité de patients, peu abondante (< 50 000 GR/mL). Des chiffres plus élevés conduisent à suspecter une autre néphropathie, ou à rechercher une cause associée d'hématurie.

2.3.2.3 Hypertension artérielle (HTA)

Au stade de glomérulopathie manifeste, l'HTA affecte la presque totalité des patients. Des signes de rétinopathie hypertensive sont associés à ceux de la rétinopathie

diabétique. L'élévation de la pression artérielle est un facteur déterminant de progression de la glomérulosclérose vers l'insuffisance chronique. De nombreuses études ont montré qu'à ce stade le traitement de l'hypertension ralentit la progression de la néphropathie.

2.3.2.4 Insuffisance rénale chronique (IRC)

C'est l'aboutissement de la glomérulosclérose diabétique. Le délai entre la mise en évidence d'une macroprotéinurie et le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique est de cinq à dix ans avec les traitements classiques du diabète. Un contrôle rigoureux de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle — tels qu'ils sont recommandés et entrepris depuis quelques années — modifie favorablement ce type d'évolution (voir ci-après).

2.3.2.5 Signes associés

D'autres atteintes viscérales, conséquences de la microangiopathie ou de la macroangiopathie diabétique, sont associées à la glomérulosclérose chez la plupart des patients, d'autant plus fréquemment que la glomérulopathie est sévère.

La rétinopathie est presque constante : elle doit être recherchée systématiquement par examen du fond d'œil.

Les autres atteintes viscérales associées sont, par ordre de fréquence décroissante :

- la neuropathie périphérique ;
- la cardiopathie ischémique, avec angor et/ou infarctus du myocarde (parfois latent, révélé par l'électrocardiogramme) et/ou insuffisance cardiaque ;
- la neuropathie autonome avec hypotension orthostatique, diarrhée, troubles sphinctériens, impuissance ;
- l'artérite des membres inférieurs.

La cécité, les accidents coronariens, la gangrène des membres inférieurs sont des complications fréquentes des diabétiques, essentiellement de type 2, insuffisants rénaux chroniques, et sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité élevées, qui sont encore majorées par l'obésité, présente chez une proportion importante des patients.

2.3.3 Diagnostic différentiel de la glomérulopathie diabétique. Indications de la ponction biopsie rénale

Chez la majorité des patients, en particulier des diabétiques de type 1, le diagnostic de glomérulosclérose est évident sur les données anamnestiques, biocliniques, évolutives et sur l'association avec une rétinopathie diabétique. Dans tous ces cas, la ponction biopsie rénale n'est pas indiquée :

- la probabilité de trouver une lésion différente de la glomérulosclérose est extrêmement faible ;
- la description des lésions ne modifie pas les décisions thérapeutiques.

La situation est différente au cours du diabète de type 2, les patients ayant une atteinte rénale beaucoup plus hétérogène. L'hypothèse d'une néphropathie autre que la glomérulosclérose peut être évoquée devant des atypies cliniques, par exemple : apparition

précoce dansl'histoire du diabète d'une protéinurie abondante, d'un syndrome néphrotique ; absence de rétinopathie ; absence d'HTA ; ou devant des atypies urinaires, par exemple hématurie abondante. La biopsie rénale est indiquée dans de telles situations et montre dans environ la moitié des cas soit des lésions vasculaires prédominantes ou isolées (néphroangiosclérose), soit une néphropathie surajoutée d'autre nature (glomérulopathie extramembraneuse, néphrite interstitielle, notamment).

2.3.4 Autres complications rénales de la néphropathie diabétique

La sténose de l'artère rénale est particulièrement fréquente au cours du diabète de type 2. Sa prévalence varie de 15 à 40 % selon les études et est plus importante chez les patients qui ont une protéinurie ou une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus.

L'hyperkaliémie peut survenir même lorsque la fonction rénale n'est que modérément altérée ; elle est secondaire à l'hyporéninisme-hypoaldostéronisme, non spécifique du diabète, mais particulièrement fréquent dans cette pathologie, et peut être favorisée par un état d'hypo-insulinisme, ou par un traitement bêtabloquant ou diurétique antikaliurétique.

La difficulté d'obtenir un contrôle tensionnel est un problème pour le clinicien lorsque le patient a une neuropathie végétative, source d'épisodes d'hypotension orthostatique souvent mal tolérés.

2.4 Traitement de la glomérulopathie diabétique avant le stade terminal d'urémie chronique

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (associés aux autres traitements antihypertenseurs), les traitements hypoglycémiants et le recours aux agents hypolipémiants représentent les bases thérapeutiques de la néphropathie diabétique confirmée.

2.4.1 Buts du traitement

Les buts du traitement sont : de prévenir l'aggravation et l'extension des lésions de glomérulosclérose débutante chez les patients microalbuminuriques ; de ralentir ou, au mieux, d'interrompre l'évolution d'une glomérulosclérose constituée avec macroprotéinurie vers l'insuffisance rénale chronique avancée.

Il est nécessaire pour atteindre ce but d'obtenir :

- le maintien au long du nycthémère de la glycémie à des chiffres proches de la normale ; les recommandations actuelles fixent l'objectif métabolique suivant : $HbA_{1c} < 6,5$ % ;
- le contrôle rigoureux de la pression artérielle ;
- la suppression ou l'atténuation des anomalies fonctionnelles intraglomérulaires favorisant la protéinurie et la constitution des lésions.

De nombreuses études contrôlées ont démontré l'efficacité d'un tel traitement intensif de la néphropathie diabétique. La comparaison sur quatre ans de deux groupes de

diabétiques, l'un traité de façon classique (hémoglobine glyquée moyenne : 9,1 %), l'autre traité intensivement (hémoglobine glyquée moyenne : 7,2 %) a montré l'augmentation progressive de l'albuminurie dans le premier groupe, sa stabilisation au chiffre de départ dans le second groupe. Dans un autre travail avec suivi de trois ans de diabétiques protéinuriques ayant une diminution modérée du DFG, le traitement intensif par insuline et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a ramené la concentration d'hémoglobine glyquée de 8,7 à 6,5 %, et les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes, de 144 à 120 et de 89 à 75 mmHg respectivement ; dans la même période de temps le DFG s'est élevé en moyenne de 58 à 87 mL/min, et l'albuminurie s'est abaissée de plus de 50 % en moyenne. Une méta-analyse de plusieurs travaux a enfin montré que l'abaissement de la pression artérielle moyenne de 10 % (par rapport aux chiffres de départ) ralentissait significativement la diminution du DFG, d'environ 1 mL/min par mois à environ 0,4 mL/min par mois.

2.4.2 Méthodes thérapeutiques

Le maintien d'une glycémie proche de la normale est obtenu avec la collaboration du spécialiste diabétologue : soit grâce à des injections répétées d'insuline, soit par un antidiabétique oral :

- un biguanide, la metformine ;
- un insulinosécréteur, le répaglinide, de préférence aux sulfamides classiques parce que son métabolisme est extrarénal et qu'en conséquence il ne nécessite pas d'ajustement de dose avec la progression de l'insuffisance rénale.

Les sulfamides et la metformine sont contre-indiqués si le DFG estimé est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 ; les sulfamides exposent alors au risque d'hypoglycémie, la metformine à celui d'acidose lactique, surtout en cas d'atteinte hépatique associée.

Le contrôle de la pression artérielle et de la protéinurie est obtenu par divers médicaments.

La cible tensionnelle reste matière à débat, mais la plupart des sociétés savantes recommandent une pression artérielle de l'ordre de 130/80–125/75 mmHg :

- chez la plupart des patients, au moins deux médicaments sont nécessaires au contrôle de l'hypertension ;
- chez les diabétiques de type 1, les IEC sont indiqués en première intention (recommandation Anaes 2004) car ils ont fait la preuve de leur efficacité pour ralentir la progression de la néphropathie. Ils doivent être prescrits dès le stade de microalbuminurie, même si la pression artérielle est normale. Ils ont un effet antiprotéinurique indépendant de leur effet antihypertenseur, probablement par réduction élective de l'hyperpression intraglomérulaire ;
- chez les diabétiques de type 2, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) tels que le losartan et l'irbésartan ont montré leur efficacité pour réduire la progression de la néphropathie, et doivent être prescrits en première intention chez ces patients (recommandation Anaes 2004). Les inhibiteurs de la rénine (Aliskiren), de commercialisation plus récente, ont probablement des effets similaires. Les associations IEC + ARA II ont été prescrites au cours de ces dernières années pour mieux contrôler la protéinurie, mais le bénéfice de cette association n'est pas prouvé et elle expose au risque d'hyperkaliémie ;

- avec ces traitements, le but, outre l'objectif tensionnel, est d'obtenir une protéinurie inférieure ou égale à 0,5 g/24 h ;
- après prescription d'un IEC ou d'ARA II, il est recommandé de surveiller la kaliémie et la créatininémie après le début du traitement ;
- un second antihypertenseur est souvent nécessaire pour obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Un diurétique doit alors être prescrit de façon préférentielle avec l'IEC ou l'ARA II. Il a en effet été démontré que les diurétiques potentialisaient l'effet antihypertenseur, mais aussi antiprotéinurique du bloqueur du système rénine-angiotensine. Enfin, si nécessaire, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites en association aux bloqueurs du système rénine-angiotensine et aux diurétiques.

2.4.3 Mesures associées

Les apports sodés doivent être limités (inférieurs à 6 g de NaCl par jour) pour aider au contrôle tensionnel. La perte de poids chez les obèses est également un objectif important qui favorise le contrôle de l'HTA et de la glycémie. L'aide d'un(e) diététicien(ne) est utile.

Du fait de l'incidence élevée des complications cardiovasculaires chez ces patients, le recours aux agents hypolipémiants (notamment les statines) et aux antiagrégants plaquettaires (aspirine) est justifié.

2.5 Traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale du diabète

En dehors de contre-indications, notamment liées soit au grand âge (> 85 ans), soit à une maladie associée maligne (qui sont des circonstances rares), ou de refus du traitement par le patient, le patient diabétique parvenu au stade terminal urémique de la néphropathie bénéficie des méthodes de dialyse et de transplantation rénale. L'hémodialyse itérative et la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ont des résultats comparables. Le début de l'épuration extrarénale est plus précoce chez le diabétique (DFG estimé à 15 mL/min/1,73 m^2) que chez le non-diabétique en raison des pathologies associées (cardiopathie, surcharge hydrosodée hydrosodée, HTA sévère, hyperkaliémie, progression « finale » rapide). De ce fait, la préparation à la dialyse (fistule artérioveineuse ou cathéter de dialyse péritonéal) est initiée dès que le DFG estimé est de 20 mL/min/1,73 m^2. L'hémodialyse est la méthode la plus utilisée : une difficulté majeure chez le diabétique est l'abord vasculaire. L'athérome et les calcifications nécessitent plus souvent que chez le non-diabétique la mise en place d'une prothèse vasculaire à l'avant-bras. La survie et la réhabilitation sociofamiliale et professionnelle, quelle que soit la méthode de dialyse, sont médiocres. La survie est de l'ordre de 65 % après quatre ans de traitement en raison des accidents vasculaires, cardiaques ou cérébraux.

La transplantation rénale donne un avantage de survie majeur dans la population diabétique, comme le montrent les données du registre national REIN 2010 : l'espérance de vie d'un homme diabétique de 55 ans est de huit ans en dialyse et de 15 ans après transplantation rénale. En l'absence de contre-indications majeures (cardiopathie sévère,

calcifications étendues des axes iliaques), ces patients doivent être adressés en consultation de pré-transplantation rénale.

La transplantation combinée de rein et de pancréas ne peut être proposée qu'aux patients ayant un diabète de type 1. Elle donne, chez ces sujets souvent jeunes, d'excellents résultats avec une survie à cinq ans du greffon rénal de plus de 90 % et du greffon pancréatique de 78 %. Chez les diabétiques de type 1, la greffe d'îlots de Langherhans, plus simple à réaliser que la transplantation pancréatique (absence de chirurgie lourde, « simple » injection dans la veine porte), donne des résultats de plus en plus satisfaisants (80 % de patients sevrés d'insuline à 2 ans) mais dure moins longtemps que la transplantation pancréatique.

Bibliographie

Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? Diabetes Res 2014;12: 122–34.

Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2014;(2).

Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic nephropathy with special reference to microalbuminuria. Lancet 1995;346:1080–4.

Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis 2014;63:S3–21.

Virus de l'immunodépression humaine (VIH) et rein

3

Human immunodeficiency virus and the kidney

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris 75010 et Université Paris 7-Diderot, Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

Des néphropathies très variées sont susceptibles de compliquer l'infection par le virus de l'immunodépression humaine (VIH) ; la maladie rénale chronique atteint 4 % des patients en Europe, et jusqu'à 15 % aux États-Unis. Des progrès thérapeutiques majeurs sont à l'origine d'une survie prolongée des patients, au prix de « nouvelles » maladies rénales, spécifiques de la maladie VIH ou de son traitement, ou non spécifiques liées à l'âge et aux co-morbidités. Au stade terminal des néphropathies, le traitement par dialyse et/ou, au mieux, la transplantation rénale sont indiqués.

Mots clés : VIH ; Glomérulopathies ; Néphropathies interstitielles ; Immunopathologie ; Toxicité médicamenteuse ; Insuffisances rénales aiguës

Abstract

A number of various renal diseases can complicate the course of HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Chronic kidney disease affects about 4% of infected patients in Europe, and about 15% in the United States. Important therapeutic advances have greatly improved the prognosis of the patients, while in turn giving rise to "new" renal diseases, either specifically related to HIV infection or its treatment, or non-specific, age-dependent or due to co-morbidities. Patients with end-stage renal disease are treated efficiently with dialysis and/or, at best, renal transplantation.

Keywords: HIV; Glomerulopathy; Interstitial nephropathies; Immunopathology; Drug toxicity; Acute kidney diseases

3.1 Introduction. Épidémiologie

D'après les études américaines, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et celle de l'insuffisance rénale chronique sont particulièrement élevées chez les patients infectés par le virus de l'immunodépression humaine (VIH). Le traitement de l'infection par le VIH a connu des progrès spectaculaires au cours des 20 dernières années. L'année

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00003-1

charnière est 1996 qui a vu la généralisation des trithérapies anti-VIH baptisées HAART dans la littérature anglo-saxonne (*highly active anti-retroviral therapy*). L'infection par le VIH est devenue dans de nombreux cas une maladie chronique avec un bon contrôle prolongé de la réplication virale, mais au prix d'une accumulation de co-morbidités métaboliques et cardiovasculaires liées en partie à l'âge des patients, mais aussi à la toxicité cumulative des traitements antirétroviraux. L'épidémiologie des néphropathies liées au VIH s'est ainsi modifiée avec la généralisation de la prescription des HAART : la prévalence de la néphropathie associée au VIH (*HIV-associated nephropathy* ou HIVAN) a diminué, alors que l'incidence des hyalinoses segmentaires et focales « classiques » augmente, de même que l'incidence d'atteintes rénales « nouvelles » dans cette population, atteintes secondaires aux co-morbidités ou aux traitements antirétroviraux. La conséquence de ces modifications est une stabilité de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette population. En Europe, 0,5 % des patients traités par dialyse sont infectés par le VIH. Aux États-Unis, 900 nouveaux cas arrivent chaque année au stade d'IRCT, correspondant à une incidence annuelle de 1 %, stable depuis 1995 malgré la large prescription des HAART. Cependant la prévalence de la maladie rénale chronique (définie par un DFG < 60 mL/min/1,73 m^2 et/ou une protéinurie > 1 g/L) avant le stade terminal est en augmentation. Cette incidence a été chiffrée à 15,5 % dans une cohorte new-yorkaise de 1250 patients infectés par le VIH. Dans cette étude, l'âge, l'ethnie afro-américaine et la co-infection par le virus de l'hépatite C apparaissaient comme des facteurs de risque de survenue de l'insuffisance rénale chronique. L'étude de la cohorte européenne EUROSIDA montre une prévalence de maladie rénale chronique plus faible (4 %), peut-être du fait du faible pourcentage de patients d'ethnie africaine (moins de 10 %). Dans la cohorte européenne, les principaux facteurs associés au développement d'une insuffisance rénale chronique sont l'âge et l'exposition au ténofovir. Depuis 2005, les sociétés savantes internationales concernées par le VIH recommandent le dépistage systématique de la maladie rénale chronique au diagnostic de l'infection avec estimation du DFG et recherche d'une protéinurie à la bandelette. Ces tests doivent être répétés au moins une fois par an dans les populations à risque définies ainsi :

- race noire ;
- sujets diabétiques ;
- hypertension artérielle ;
- co-infection par le virus de l'hépatite C ;
- nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm^3 ;
- charge virale persistante supérieure à 4000 copies/mL.

3.2 Insuffisances rénales aiguës fonctionnelles et nécroses tubulaires aiguës au cours de l'infection par le VIH

L'incidence de ces formes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) (*acute kidney injury* selon la classification RIFLE) est augmentée avec un risque relatif de 2,8 : dans une grande étude récente dont le but était de suivre de façon prospective pendant dix ans une cohorte incluant 750 patients infectés par le VIH, 12 % des patients ont été hospitalisés pour au moins un épisode d'IRA. Les principales causes étaient :

- infectieuses (50 % des cas) ;
- toxiques (30 % des cas) en particulier secondaires à la prescription d'antibiotiques, de produits de contraste iodés, d'AINS et d'antirétroviraux. Les antirétroviraux responsables d'une cristallurie et d'une micro-obstruction tubulaire sont particulièrement impliqués dans ces IRA (cf. ci-dessous) ;
- secondaires à un syndrome hépato-rénal chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C (10 % des cas).

Ces IRA surviennent souvent chez des patients hypertendus ou diabétiques.

3.3 Néphropathies glomérulaires

3.3.1 *Néphropathie associée au VIH* (HIV-associated nephropathy *ou HIVAN*)

Décrite en 1984 dans la population noire séropositive de New York, Los Angeles et Miami, elle est révélée par un syndrome néphrotique correspondant à des lésions particulièrement sévères de hyalinose segmentaire et focale (HSF) associée à des lésions tubulo-interstitielles. Le tableau clinique associe une protéinurie majeure et une insuffisance rénale rapidement progressive, presque toujours chez un patient d'ascendance africaine. Le syndrome néphrotique est d'installation brutale. L'hypoalbuminémie est souvent profonde, mais avec peu ou pas d'œdèmes, sans doute du fait des lésions tubulaires associées. Les reins sont hyperéchogènes, de taille normale ou augmentée. La progression vers l'insuffisance rénale chronique est rapide, souvent en quelques mois. Cette atteinte rénale survient surtout chez des patients dont le chiffre de cellules CD4+ est bas, inférieur à 200/mm^3.

Le VIH est directement impliqué dans la physiopathologie de la maladie : les protéines virales Nef et Vpr augmentent la prolifération des cellules podocytaires et des cellules épithéliales tubulaires, entraînent une dé-différentiation de ces cellules et une mort cellulaire par apoptose.

Le diagnostic est affirmé par la biopsie rénale (Figure 3.1) qui montre :

- des lésions de HSF avec collapsus glomérulaire global. Les lésions podocytaires sont sévères avec hypertrophie et présence de nombreuses vésicules intra-cytoplasmiques. L'immunofluorescence révèle des dépôts d'IgM, de C3 et de C1q dans les glomérules collabés ;
- des dilatations tubulaires microkystiques très évocatrices de la maladie ;
- un infiltrat interstitiel de lymphocytes CD4+ et surtout CD8 + .

En microscopie électronique, on peut observer des inclusions fibrillaires dans les cellules épithéliales.

3.3.2 *Hyalinose segmentaire et focale*

De plus en plus souvent aujourd'hui, la biopsie rénale réalisée devant une protéinurie chez un patient infecté par le VIH met en évidence des lésions de HSF classiques sans collapsus du floculus et sans lésions de dystrophie tubulaire. Cette lésion pourrait traduire

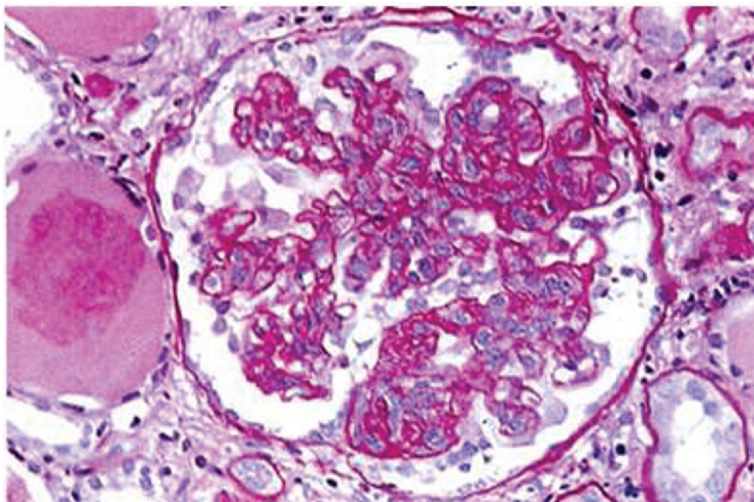


Figure 3.1 Aspect typique d'HIVAN avec collapsus partiel du floculus glomérulaire et dilatations kystiques donnant un aspect « pseudo-thyroïdien ». Le traitement repose sur la multithérapie antirétrovirale. L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II améliore la survie rénale.

une forme moins sévère d'HIVAN chez les patients traités par HAART. Elle pourrait aussi être le reflet de la susceptibilité génétique des sujets noirs à développer des lésions de HSF (cf. partie «HSF» dans le chapitre 1 Néphropathies glomérulaires chapitre HSF).

3.3.3 Les glomérulonéphrites à dépôts immuns

Cette entité baptisée HIVICK dans la littérature anglo-saxonne (*HIV immune complex kidney disease*) est beaucoup plus fréquente que l'HIVAN chez les sujets caucasiens et concerne 25 à 37 % des patients ayant une biopsie rénale. On regroupe dans ce cadre :

- les glomérulonéphrites *lupus-like*, présentes chez environ 15 % des patients ayant eu une biopsie rénale. Elles surviennent souvent après dix ans d'évolution de l'infection ;
- les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA qui ont une prévalence de 1 à 10 % selon les études et la même présentation clinique que la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA dans la population générale ;
- les glomérulonéphrites membranoprolifératives diagnostiquées surtout chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C avec présence d'une cryoglobulinémie dans environ un tiers des cas et évolution souvent rapide, en quelques mois, vers le stade d'insuffisance rénale chronique terminale ;
- des glomérulopathies extra-membraneuses et des glomérulonéphrites post-infectieuses.

Ces néphropathies n'ont pas de caractère histologique particulier.

3.4 Néphropathies vasculaires : syndrome hémolytique et urémique

De nombreux cas de syndrome hémolytique et urémique ont été décrits chez les patients infectés par le VIH avant l'ère des HAART mais la prévalence de cette atteinte a considérablement chuté (0,3 % en 2004). Elle n'est observée que chez des patients très immunodéprimés au stade sida. L'activité ADAMS-13 n'est pas diminuée. Les formes décrites sont souvent sévères. Le traitement associe échanges plasmatiques et mise en route d'un traitement antirétroviral.

3.5 Néphropathies interstitielles aiguës

Les néphropathies interstitielles aiguës (NIA) sont fréquentes et représentent jusqu'à 10 % des études histologiques rénales. Quatre formes sont caractérisées :

- la NIA immuno-allergique classique causée par les bêtalactamines, la rifampicine ou d'autres antibiotiques, mais aussi imputable à la prescription d'antirétroviraux tels que l'abacavir (Ziagen®) ou l'atazanavir (Reyataz®) ;
- la NIA infectieuse due en premier lieu aux mycobactérioses disséminées avec atteinte granulomateuse sur la biopsie ;
- le syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS pour *immune reconstitution inflammatory syndrome*) qui survient 7 à 12 semaines après instauration d'un traitement antirétroviral lui-même prescrit au décours du traitement d'une infection opportuniste à mycobactéries ou à cryptococoques par exemple. Il y a augmentation rapide des cellules CD4 + . L'IRIS associe des signes généraux marqués (fièvre, splénomégalie) et une NIA sévère avec présence de granulomes et d'un infiltrat polymorphe (lymphocytes B et T, macrophages). Le traitement repose sur la corticothérapie avec un bon pronostic rénal sans toutefois revenir toujours à une fonction rénale normale ;
- le *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome* (DILS) est une atteinte rare secondaire à une prolifération de lymphocytes CD8+ en réponse à certains antigènes du VIH. Les signes associent un syndrome sec, une atteinte pulmonaire interstitielle, une NIA, une méningite aseptique, une hypergammaglobulinémie polyclonale et une hyperlymphocytose CD8. La biopsie rénale montre une NIA avec un infiltrat important majoritairement constitué de cellules CD8 + . Le traitement repose sur la corticothérapie, avec souvent une efficacité moindre que celle observée au cours des IRIS.

3.6 Néphrotoxicité des antirétroviraux

En dehors des NIA, les antirétroviraux, dont beaucoup sont à élimination rénale, sont néphrotoxiques, comme indiqué ci-après.

3.6.1 Complications micro-obstructives

L'indinavir (Crixivan®) a été le premier antirétroviral associé à des complications uro-néphrologiques. Cette molécule antiprotéase provoque des coliques néphrétiques

ou des IRA micro-obstructives. Cette molécule n'est presque plus prescrite à l'heure actuelle, mais d'autres molécules comme le nelfinavir (Viracept®) et surtout l'atazanavir (Reyataz®) sont responsables de lithiase et d'IRA par cristallisation intratubulaire. La prévalence des complications micro-obstructives avec le Reyataz®, qui est un inhibiteur de protéase, est chiffrée à 1 %. Le traitement nécessite la prescription d'acidifiants urinaires, en plus des mesures d'hyperhydratation.

3.6.2 Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi (ou de Fanconi)

L'agent le plus néphrotoxique à l'heure actuelle est le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). Il s'agit d'un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse dont l'élimination est rénale et se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La molécule pénètre dans les cellules proximales via le transporteur hOAT1 (*human organic anion transporter 1*) et est responsable d'un syndrome de Fanconi avec hypophosphatémie, glycosurie normoglycémique, hypokaliémie, acidose métabolique, aminoacidurie et fuite urinaire d'acide urique. Le tableau est souvent incomplet, mais l'hypophosphatémie est quasi constante. Ce syndrome peut se présenter comme une atteinte proximale isolée mais aussi comme une insuffisance rénale subaiguë ou chronique ; il survient en général 12 à 18 mois après la prescription de TDF. Cette molécule présente dans différentes spécialités (Viread®, Truvada®) est source d'insuffisance rénale chronique. En effet, si les signes de tubulopathie proximale s'améliorent en quelques mois à l'arrêt du traitement, une dysfonction rénale chronique persiste souvent.

3.7 Autres causes de maladie rénale chronique

Il est important de souligner que la prévalence des néphropathies diabétiques et vasculaires augmente dans la population infectée par le VIH, du fait du syndrome métabolique induit par de nombreux antirétroviraux et du fait de l'allongement de la durée de vie de ces patients.

3.8 Conclusion

Les atteintes rénales sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH, et il est important de les dépister. Au stade d'insuffisance rénale chronique terminale, le recours à l'épuration extra-rénale se fait par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. Surtout, ces patients souvent jeunes doivent être inscrits sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale si l'infection est contrôlée (CD4 $> 200/mm^3$ et charge virale indétectable). En effet, les différentes études après transplantation montrent une survie des patients et des greffons quasi comparables à celles de la population générale, sans sur-risque infectieux.

Bibliographie

Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. Kidney Int 2010;51:478–85.

Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int 2014:86(2), pages 259-265.

Mocroft A, Kirik O, Reiss P, De Wilt S, Seedlacek D, Beniowski M, et al. Chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS 2010;11:308–17.

Plaisier E, Lescure F-X, Ronco P. Rein et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Presse Med 2012;41:267–75.

Trullas JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis C, et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:582–9.

Néphrites interstitielles chroniques

Chronic interstitial nephropathies

4

Alain Kanfer
Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France
mail : alain.kanfer@noos.fr

Résumé

Les néphrites interstitielles chroniques (NIC) représentent environ 10 % des néphropathies chroniques ; elles sont à l'origine de l'insuffisance rénale terminale chez 5 à 10 % des patients traités par dialyse itérative. Les NIC comportent des lésions fibreuses et/ou infiltratives de l'interstitium et des lésions de l'épithélium tubulaire avec dysfonctionnement tubulaire, responsable des principaux éléments du syndrome bioclinique, comme la polyurie et l'acidose rénale tubulaire. Les lésions interstitielles modifient la morphologie rénale et sont à l'origine d'anomalies échographiques et radiographiques de la taille et du contour des reins, et du pyélogramme. Les NIC ont des causes urologiques et des causes non urologiques. Les causes urologiques comprennent les obstacles sur la voie excrétrice et le reflux vésicorénal ; l'atteinte rénale peut être très asymétrique ou même strictement unilatérale. Les causes non urologiques comprennent des médicaments, des toxiques industriels ou environnementaux, diverses infections et des affections métaboliques, immunologiques et congénitales. Dans leur majorité, les causes des NIC sont identifiables. Certaines d'entre elles sont accessibles à un traitement étiologique susceptible, s'il est institué précocement, en association avec la thérapeutique rénoprotectrice non spécifique, d'arrêter ou de ralentir l'évolution de la néphropathie, et de prévenir la survenue de l'insuffisance rénale ou sa progression vers le stade terminal.

Mots clés : Néphropathies ; Tissu interstitiel ; Anomalies tubulaires ; Uropathies ; Néphrotoxicité

Abstract

Chronic interstitial nephritides account for about 10% of chronic nephropathies and about 5 to 10% of end-stage renal diseases. Pathologic changes comprise infiltrative and/or fibrous lesions of renal interstitium, associated in every case with tubular lesions. The latter are responsible for several important clinical and laboratory manifestations of the disease, e.g. polyuria and renal tubular acidosis. Gross morphologic abnormalities of the kidneys are also present as shown by imaging techniques, such as changes in the size and outlines of the kidneys, and in the shape of the renal pelvis and the calyces. Chronic interstitial nephritides may be due either to uropathies (urinary obstruction or vesicoureteral reflux); or to many other causes: nephrotoxic effects of drugs as well as those of industrial or environmental toxins; inflammatory/auto-immune diseases;

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00004-3

chronic infections of the kidneys. Specific etiologic therapies are available in several types of interstitial nephritides and may contribute to slow or stop their progression to more advanced stages of the renal disease.

Keywords: Chronic interstitial nephropathies; Tubular disorders; Uropathies; Nephrotoxins

4.1 Anatomie et physiologie normales et pathologiques du tissu interstitiel rénal

Le tissu interstitiel (ou interstitium) rénal comprend les espaces intertubulaires non vasculaires du cortex et de la médullaire. Il représente environ 10 % du volume parenchymateux rénal total. Il est constitué d'une matrice extracellulaire et de différents types de cellules. La matrice extracellulaire comprend des glycoprotéines (fibronectine, laminine) et des glycosaminoglycans (héparane et dermatane sulfate, acide hyaluronique) qui lui donnent sa consistance gélatineuse, et des fibres de collagène. Les cellules résidentes de l'interstitium rénal sont des fibroblastes présents dans le cortex et la médullaire, des cellules osmiophiles (chargées de lipides) et des cellules péricytaires et périvasculaires qui sont exclusivement médullaires. Les divers types de cellules synthétisent des protéines de la matrice extracellulaire.

Les fonctions physiologiques de l'interstitium sont diverses :

- soutien/support des structures qui y siègent : tubules, artérioles, veinules, capillaires, vaisseaux lymphatiques ;
- lieu de transit du fluide tubulaire vers les capillaires (ou inversement) à travers le gel qui constitue la matrice extracellulaire ;
- sécrétion endocrine : érythropoïétine, sécrétée probablement par des cellules interstitielles péritubulaires ; prostaglandines vasodilatatrices, par les cellules osmiophiles de la médullaires ; adénosine.

Le volume du tissu interstitiel rénal est considérablement augmenté dans les néphrites interstitielles chroniques (NIC), où il peut atteindre 40 % du volume parenchymateux total. Ce phénomène a son origine :

- dans l'envahissement de l'interstitium par la fibrose, elle-même due à la synthèse locale excessive des éléments de la matrice extracellulaire par des cellules résidentes ou invasives sécrétrices de cytokines profibrosantes ;
- dans les lésions infiltratives dues à la prolifération des cellules résidentes et/ou invasives (macrophages ou lymphocytes). Les parts respectives de la fibrose, d'une part, et de l'infiltration/prolifération cellulaire, d'autre part, dépendent de la cause de la néphropathie (Encadré 4.1).

4.2 Syndrome de néphrite interstitielle chronique

Les éléments du syndrome bioclinique (Encadré 4.2) et de l'imagerie, regroupés diversement selon les cas, permettent le diagnostic de NIC chez la plupart des patients. Chez certains d'entre eux, l'examen histologique par ponction biopsie rénale (PBR) est nécessaire au diagnostic.

Encadré 4.1 Lésions constitutives des néphrites interstitielles chroniques

Fibrose interstitielle et périglomérulaire
Infiltration de l'interstitium par prolifération des cellules résidentes : fibroblastes, myofibroblastes, cellules péricytaires, dendrocytes ; ou par invasion de cellules sanguines : lymphocytes, macrophages
Production cellulaire locale excessive de substances cytotoxiques/fibrogènes : complexes d'attaque du complément, ammoniac NH_3, TGF-beta[1], PDGF[2]
Excès de synthèse cellulaire locale des éléments de la matrice extracellulaire : collagène, protéoglycans, fibronectine, laminine
Phénomènes d'auto-immunité locale (rôle possible de la protéine de Tamm-Horsfall/uromoduline)

[1] *Transforming growth factor*.
[2] *Platelet-derived growth factor*.

Encadré 4.2 Syndrome de néphrite interstitielle chronique (NIC)

Leucocyturie (> 10 000/mL ou min)
Infection urinaire
Altération des fonctions tubulaires :

- polyurie isotonique ou hypotonique ;
- natriurèse obligatoire ;
- acidose métabolique tubulaire hyperchlorémique avec kaliémie normale, basse ou augmentée ;
- protéinurie de bas poids moléculaire : β-2-microglobuline ; *retinol-binding protein* ; α-1-microglobuline. Albuminurie inférieure à 1 g/L ;
- enzymurie : N-acétyl-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP).

Hypoaldostéronisme hyporéninémique
Hématurie microscopique ou macroscopique : en cas d'infection urinaire, de lithiase, de nécrose papillaire, de cancer urothélial associé
Insuffisance rénale chronique
Ces manifestations sont exceptionnellement toutes présentes, leurs diverses associations dépendant de la cause et de l'ancienneté de la NIC.

4.2.1 Syndrome bioclinique

La polyurie peut être le signe révélateur de la NIC. Elle est isotonique (rapport urine/plasma osmolaire proche de 1) ou hypotonique : ce caractère ne peut être affirmé que par des épreuves fonctionnelles sous apport hydrique contrôlé, en laboratoire spécialisé. Elle est en général modérée, de l'ordre de 3 L/24 h, rarement supérieure à 6 L/24 h, encore plus rarement à l'origine d'une déshydratation cellulaire ou globale

si elle est très importante et en cas d'apports insuffisants de boissons (voir la section « Eau et sodium » dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

Les troubles de l'excrétion rénale de sodium sont variables. Il peut s'agir d'une natriurèse obligatoire de l'ordre de 50–60 mmol/24 h. Elle est inapparente quand le régime alimentaire est « normalement » salé (apport de sodium de l'ordre de 150–170 mmol/24 h) et peut être mise en évidence sous régime modérément désodé (30–40 mmol/24 h) en milieu hospitalier. Elle entraîne ou favorise la survenue d'une déshydratation extracellulaire en cas de régime désodé abusif, ou d'administration injustifiée de diurétique(s). À l'opposé, il peut s'agir d'un déficit d'excrétion sodée, surtout en cas de NIC avec insuffisance rénale par obstacle sur les voies excrétrices.

L'acidose métabolique hyperchlorémique est caractéristique des NIC avec insuffisance rénale chronique (IRC) modérée (débit de filtration glomérulaire estimé de l'ordre de 50–60 mL/min/1,73 m^2 sc). Elle reflète l'existence d'une acidose tubulaire distale. Les mécanismes du défaut d'acidification tubulaire varient selon les cas et sont associés soit à une kaliémie basse ou normale, soit à une hyperkaliémie en cas d'uropathie obstructive ou d'hypoaldostéronisme hyporéninémique (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

La protéinurie est de faible abondance, en général de l'ordre de 0,3 à 1,50 g/24 h. Elle est typiquement faite pour plus de 50 % de protéines de petit poids moléculaire : globulines filtrées non réabsorbées par l'épithélium tubulaire lésé, chaînes légères, et pour le reste d'enzymes libérés par les cellules tubulaires, et d'albumine. Les méthodes de détection sont l'évaluation de l'activité des enzymes, et la mesure radio-immunologique ou immunoenzymatique pour les autres protéines. Cependant l'albuminurie peut être prédominante (> 50 % des protéines urinaires) en cas d'insuffisance rénale débutante ou avancée : elle traduit l'existence d'anomalies glomérulaires fonctionnelles ou lésionnelles associées.

L'infection urinaire, avec leucocyturie supérieure à 10 000/mL, est due à un bacille à Gram négatif ou à un entérocoque : c'est un élément majeur des NIC par obstacle urinaire ou reflux vésicorénal (RVR).

L'hypertension artérielle (HTA) est relativement peu fréquente au cours de NIC, probablement en raison des cas avec perte obligatoire de Na. Elle est observée surtout au stade d'IRC modérée ou sévère. Elle est comme dans les autres néphropathies une cause majeure de progression de la néphropathie, par lésions d'endartérite et d'ischémie surajoutées aux lésions tubulo-interstitielles. Selon la cause de la NIC, l'HTA est hormonodépendante/hyperréninémique, ou volodépendante, et peut être due à une NIC uni- ou bilatérale (voir ci-après).

Une hématurie microscopique ou macroscopique conduit toujours à rechercher l'une des quatre causes suivantes : infection urinaire, lithiase urinaire, nécrose papillaire, cancer urothélial.

4.2.2 Imagerie

4.2.2.1 Signes

L'imagerie rénale est essentielle pour le diagnostic de NIC (Encadré 4.3). La nécrose papillaire, de grande valeur pour le diagnostic étiologique des NIC, est une anomalie relativement rare, à l'origine des anomalies suivantes : sur l'urographie intraveineuse

Encadré 4.3 Imagerie des néphrites interstitielles chroniques

Asymétrie de morphologie et de taille des reins
Irrégularités, encoches des contours rénaux
Réduction irrégulière de l'épaisseur corticale
Anomalies du pyélogramme : aplatissement ou convexité externe des fonds des petits calices ; contraction du pyélogramme avec rapprochement des tiges calicielles entre elles
D'autres signes dépendent de la cause de la NIC : atteinte uni- ou bilatérale, images lithiasiques, dilatation de la voie excrétrice, nécrose papillaire. La taille des reins est le plus souvent diminuée ; elle est normale ou augmentée en cas d'obstacle avec hydronéphrose, ou de néphrite granulomateuse.

(UIV) ou, plus rarement, sur l'urétéropyélographie rétrograde (UPR), fonds des petits calices convexes et irréguliers ou « grignotés », images lacunaires rétrocalicielles à bords irréguliers, contenant le débris papillaire entouré par le produit de contraste, donnant l'aspect typique en anneau ou en cocarde (Figure 4.1) ; à l'échographie, présence de cavités liquidiennes de petite taille arrondies ou triangulaires parasinusales. Le diagnostic urographique de nécrose papillaire est souvent difficile parce qu'il existe une insuffisance rénale avec contraste radiographique faible rendant incertaine l'interprétation des images. Si on assiste à l'accident, le recueil d'un débris papillaire dans les urines tamisées permet l'analyse histologique et le diagnostic de certitude.

L'élastographie, une technique d'échographie développée récemment, permet d'estimer le degré de « dureté » du tissu examiné et d'évaluer ainsi l'intensité de la fibrose ; utilisée dans les maladies hépatiques, son intérêt dans l'estimation de la fibrose des NIC est à confirmer.

4.2.2.2 Risques rénaux liés aux techniques d'imagerie

L'injection de produit de contraste iodé peut aggraver une insuffisance rénale préexistante. On doit prévenir cet accident :

- par l'hydratation du malade, préalablement à l'examen et à son décours : par exemple perfusion d'un litre de soluté physiologique dans l'heure qui précède et dans l'heure qui suit l'injection de produit de contraste si l'état cardiaque et la pression artérielle le permettent ;
- par l'utilisation de produits iodés iso-osmolaires non ioniques, moins néphrotoxiques que les produits iodés classiques ;
- par la restriction au minimum de la quantité d'iode injectée.

Chez le diabétique insuffisant rénal, le risque est tel qu'on renonce presque toujours à l'administration de produit de contraste iodé, et qu'on a recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'IRM sans injection de gadolinium est sans risque sauf chez les patients porteurs d'un pacemaker ou de certaines autres prothèses, à rechercher systématiquement. Le gadolinium expose au risque de fibrose néphrogénique chez l'insuffisant rénal, mais ce risque est très faible en cas d'injection unique et semble encore diminué avec certaines formes galéniques du produit.

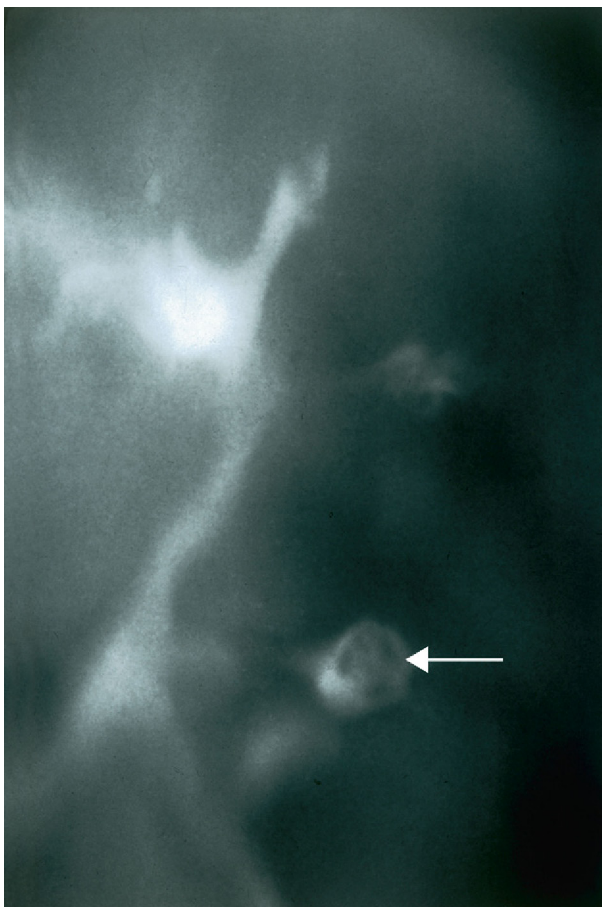


Figure 4.1 Urographie intraveineuse. Nécrose papillaire du calice moyen du rein gauche (flèche). L'aspect en cocarde est dû à la présence dans le calice du débris papillaire. Un aspect identique est ébauché dans le calice supérieur.

4.3 Causes des néphrites interstitielles chroniques

Les NIC peuvent être d'origine urologique (pyélonéphrites chroniques) (Encadré 4.4) ou non urologique (Encadré 4.5).

4.3.1 Néphrites interstitielles urologiques (ou pyélonéphrites chroniques)

Ces néphropathies ont en commun : la survenue d'infections urinaires récidivantes ; des signes ou des antécédents cliniques témoignant de l'atteinte de la voie excrétrice ; des particularités morphologiques : asymétrie prononcée de configuration des reins, anomalies de la voie excrétrice urinaire.

Encadré 4.4 Causes principales des néphrites interstitielles chroniques d'origine urologique

Uropathies obstructives :

- lithiase urinaire (pyélique, urétérale) ± infection chronique sus-jacente ;
- sténose urétérale intrinsèque : bilharziose, tuberculose, post-lithiasique ;
- hypertrophie prostatique : adénome, cancer ;
- fibrose rétropéritonéale ;
- cancers d'organes pelviens ;
- anomalies congénitales de voie excrétrice urinaire.

Reflux vésicorénal

Encadré 4.5 Causes principales des néphrites interstitielles chroniques non urologiques

Médicaments : analgésiques, lithium, antinéoplasiques, ciclosporine
Toxiques industriels, alimentaires ou environnementaux :

- plomb, cadmium ;
- herbes chinoises des régimes amaigrissants ; néphropathie des Balkans (responsabilité probable de l'acide aristolochique, voir texte).

Désordres métaboliques :

- hypokaliémie, hypercalcémie.

Affections auto-immunes/inflammatoires hypergammaglobulinémiques :

- syndrome de Sjögren, hypergammaglobulinémie IgG4 ;
- cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique.

Infection chronique ou séquelles postinfectieuses
Affections héréditaires : néphronophtise ; maladie kystique de la médullaire

À côté des mécanismes généraux des lésions de NIC, d'autres sont plus particuliers aux NIC urologiques, et sont liés à l'infection ascendante et à l'hyperpression dans la voie excrétrice : reflux de l'urine infectée vers l'interstitium ; reflux dans l'interstitium d'autres substances potentiellement nocives, comme l'uromoduline (protéine de Tamm-Horsfall) susceptible de déclencher des réactions d'auto-immunité locale.

4.3.1.1 Néphrites interstitielles chroniques des uropathies obstructives

4.3.1.1.1 Syndrome clinique

Les antécédents de douleurs lombaires ayant ou non le type de colique néphrétique, et des hématuries macroscopiques sont évocateurs d'uropathie obstructive. La palpation d'un ou de deux reins augmenté(s) de volume est possible en cas

d'hydronéphrose congénitale ou acquise. L'HTA est inconstante, souvent tardive et de mécanisme incertain. En cas d'obstacle bilatéral incomplet avec insuffisance rénale globale, l'HTA est le plus souvent volodépendante : elle est associée à un trouble de rétention hydrosodée importante avec œdèmes et parfois défaillance myocardique chez l'homme âgé ayant un adénome prostatique obstructif. En cas d'obstacle strictement unilatéral, l'HTA peut être volodépendante ou hormonodépendante, avec sécrétion excessive de rénine du côté affecté ; les deux mécanismes peuvent être associés. Des dosages comparatifs d'activité rénine plasmatique ou de rénine active dans les deux veines rénales et la veine cave inférieure, et l'étude isotopique de la fonction de chaque rein sont indispensables dans les cas exceptionnels où l'on envisage une néphrectomie unilatérale devant une HTA résistante au traitement médical bien conduit.

L'acidose métabolique tubulaire hyperchlorémique et hyperkaliémique (acidose tubulaire de type 4) est caractéristique des uropathies obstructives avec NIC. Son mécanisme est précisé dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques ». Elle survient précocement, alors que le débit de filtration glomérulaire estimé n'est que modérément abaissé, de l'ordre de 40–50 mL/min/1,73 m^2, avec créatininémie de l'ordre de 150–250 µmol/L, et peut être révélatrice de la maladie.

L'IRC des NIC a quelques particularités (inconstantes) :

- évolution lente, avec souvent intervalle de dix ans ou plus entre sa découverte et l'institution du traitement dialytique ;
- HTA peu sévère facilement contrôlée par le traitement ;
- polyurie marquée.

4.3.1.1.2 Causes principales, imagerie

Les NIC par obstacle sur la voie excrétrice sont particulièrement fréquentes aux âges extrêmes de la vie. Chez l'enfant, les anomalies congénitales de la voie excrétrice sont le plus souvent responsables ; chez l'homme âgé, l'hypertrophie et le cancer prostatiques sont les causes principales.

L'imagerie permet d'affirmer l'obstruction chronique, et dans la plupart des cas de mettre en évidence sa cause. L'obstruction entraîne la dilatation sus-jacente de la voie excrétrice urinaire. Celle-ci est souvent évidente, du fait même de sa chronicité, et facile à distinguer de l'hypotonie pyélo-urétérale physiologique postgravidique ou de l'agrandissement physiologique du diamètre urétéral accompagnant l'hypertrophie compensatrice d'un rein unique (fonctionnel ou anatomique).

Certaines causes d'obstacle sur la voie excrétrice peuvent être radiologiquement ou échographiquement manifestes : lithiase radio-opaque ; sténose congénitale de la jonction pyélo-urétérale ; obstacle prostatique, adénome ou cancer, à confirmer par biopsie, soulevant le plancher vésical et l'extrémité pelvienne des deux uretères ; maladie du col vésical à confirmer par urétrographie descendante.

Le diagnostic étiologique est plus difficile dans les cas indiqués ci-après.

La fibrose rétropéritonéale (FRP) (Encadré 4.6) est le plus souvent de siège lombaire ou lombosacré, le plus souvent bilatérale. Le tissu fibreux enserrant les uretères peut être :

Encadré 4.6 Causes principales des fibroses péritonéales

Idiopathiques (≈ 50 % des cas)
Hypergammaglobulinémie IgG4
Affection de voisinage : sigmoïdite, iléite de Crohn, rectocolite hémorragique
Suites de radiothérapie
Anévrismes aortiques
Malignes : métastases ou envahissement du rétropéritoine :

- cancers du sein, de l'estomac, du côlon ;
- lymphomes.

Tumeurs carcinoïdes
Médicaments : dérivés de l'ergot de seigle, bêtabloquants, bromocriptine

- inflammatoire, particulièrement dans l'hypergammaglobulinémie IgG4 ;
- néoplasique, selon les cas, satellite d'un cancer rétropéritonéal ou digestif, ou localisation d'un lymphome, ou métastatique (d'un cancer du sein notamment) ;
- post-radiothérapique ;
- d'origine médicamenteuse.

Le syndrome de NIC est associé à un syndrome inflammatoire avec augmentation majeure de la vitesse de sédimentation globulaire et de la *C-reactive protein* (CRP), et parfois à une compression veineuse avec phlébite iliofémorale.

Le diagnostic de FRP est fait sur l'aspect urographique de rétrécissement urétéral lombaire bilatéral, et les images échographiques et, avec plus de précision, tomodensitométriques d'infiltration du tissu rétropéritonéal ; il peut être difficile si la dilatation urétérale est modérée en raison de la fibrose péri-urétérale. L'UPR confirme l'aspect rétréci sur quelques centimètres de la partie lombaire ou lombosacrée des uretères, souvent attirés vers la ligne médiane : cet examen doit précéder de peu l'acte urologique ou chirurgical destiné à traiter l'obstacle.

D'autres obstacles urinaires de diagnostic parfois difficiles sont : la lithiase urique urétérale radiotransparente, notamment en l'absence d'anamnèse ; les sténoses urétérales serrées tuberculeuses ou bilharziennes, l'examen endoscopique de la vessie apportant des éléments diagnostiques importants ; les uropathies malformatives complexes de l'enfant ; certaines maladies pelviennes d'évolution lentement progressive comme l'endométriose utérine et certains cancers du col ou du corps utérin.

4.3.1.1.3 Traitement, évolution

Le traitement primordial des NIC par obstacle est étiologique : suppression, chaque fois que possible, de l'obstacle par manœuvre urologique ou intervention chirurgicale qu'on ne peut pas détailler ici ; dérivation urinaire dans les autres cas : par montée de sonde urétérale, ou par néphrostomie ou urétérostomie cutanées. Le bénéfice de cet acte sur l'évolution de la NIC est incertain ; il est d'autant plus probable que l'obstacle est récent et le parenchyme rénal d'épaisseur relativement conservée (appréciée

sur la distance entre le fond de petits calices et la capsule rénale, normalement de 2 cm environ chez l'adulte). Cependant de nombreuses exceptions sont possibles, avec des stabilisations ou même des améliorations surprenantes, avec stabilisation de l'insuffisance rénale, amélioration de l'hypertension, espacement ou disparition des épisodes infectieux urinaires.

4.3.1.1.4 Deux causes rares de néphrite interstitielle chronique : pyélonéphrite xanthogranulomateuse ; malakoplakie

Ces deux NIC sont consécutives à des infections urinaires chroniques avec pyurie, sur obstacle connu ou méconnu. Dans ces deux maladies, la néphropathie est caractérisée par des lésions interstitielles granulomateuses qui apparaissent comme une réponse cellulaire inhabituelle à l'infection chronique, de mécanisme imparfaitement connu.

La pyélonéphrite xanthogranulomateuse est une maladie rénale unilatérale, dont les signes sont les suivants : infection urinaire ; douleurs lombaires ; gros rein palpable et visible en échographie ; lithiase rénale fréquente, notamment coralliforme ; rein non sécrétant (« muet ») avec une ou plusieurs masses hypovascularisées sur les images d'uro- et d'angioscanner ; signes généraux : fièvre, anémie microcytaire, hyperleucocytose. La néphrectomie est le plus souvent indiquée, surtout par crainte d'un cancer du rein ; dans le doute une biopsie rénale peropératoire est indiquée. Les lésions rénales sont caractéristiques : masse(s) molle(s), jaune(s), abcédée(s), et histologiquement présence de granulomes avec macrophages spumeux chargés de lipides. Après la néphrectomie, l'antibiothérapie cherche à obtenir la stérilisation définitive des urines.

La malakoplakie rénale, exceptionnelle, est caractérisée par l'existence de deux gros reins chez une patiente ayant une pyurie chronique et une insuffisance rénale de sévérité variable. L'immunosuppression chronique est un facteur favorisant. Le diagnostic, inattendu, est fourni par la PBR. L'interstitium est infiltré de très nombreux macrophages spumeux avec un signe pathognomonique : la présence des corps de Michaelis-Gutman, d'aspect cristallin/lamellé.

4.3.1.2 NIC par reflux vésicorénal

Le RVR est défini comme la régurgitation de l'urine vésicale dans l'uretère et dans les cavités excrétrices intrarénales par anomalie congénitale de la jonction urétérovésicale. Cette dernière intéresse le trajet intramuqueux de l'uretère qui peut être trop court, ou être affecté d'un défaut d'innervation. Les reflux par obstacles sous-vésicaux ou vésicaux ont été envisagés ci-dessus. Le RVR primitif est chez l'enfant l'uropathie la plus fréquente et une cause majeure d'IRC ; il peut cependant être mis en évidence à l'âge adulte.

4.3.1.2.1 Syndrome clinique et imagerie

Le signe majeur, presque constant, révélateur du reflux est l'infection urinaire. Les germes les plus fréquemment responsables sont *Escherichia coli*, les autres bacilles à Gram négatif, les entérocoques. Chez le grand enfant et l'adulte, la symptomatologie est celle de cystites récurrentes avec cystalgies, brûlures mictionnelles, urines troubles, parfois énurésie. La fièvre est inconstante. Un signe évocateur et rare est la

douleur permictionnelle ascendante. Chez la femme enceinte, le RVR peut entraîner une bactériurie asymptomatique. Chez le nouveau-né et le nourrisson, le signe majeur est la fièvre avec souvent bactériémie, parfois convulsions, déshydratation, insuffisance rénale : l'examen bactériologique des urines, systématique dans ces cas, conduit au diagnostic.

Le diagnostic de certitude du reflux repose sur la cystographie rétrograde, réalisée quatre à six semaines après guérison de l'infection urinaire, qui peut en effet entraîner un reflux intermittent d'interprétation incertaine. Chez le petit enfant (de moins de deux ans), la grande fréquence du reflux comme cause d'infection urinaire conduit à faire d'emblée une cystographie rétrograde, par voie urétrale. Chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte, le premier examen radiographique est l'UIV ou l'uroscanner, qui permet le diagnostic d'autres causes d'infection urinaire, tout en révélant des signes indirects du RVR. Chez l'homme, et le grand enfant ou l'adolescent des deux sexes, l'existence d'une cystite surtout si elle est associée à des signes d'atteinte rénale parenchymateuse et à de la fièvre, conduit à rechercher d'emblée le RVR par l'imagerie appropriée. La situation est différente pour les femmes chez qui les infections urinaires récurrentes sont d'une grande fréquence en l'absence de toute lésion anatomique décelable de la voie excrétrice urinaire ; environ 5 % d'entre elles seulement ont un RVR. L'UIV/uroscanner est indiquée après plusieurs épisodes de cystites récurrentes rechutant dès l'arrêt de l'antibiothérapie. Cet examen montre des signes radiographiques de NIC particuliers, indirectement évocateurs du RVR : l'atrophie focale caractéristique du cortex rénal atteignant électivement les deux pôles du rein (surtout le supérieur) avec fonds des petits calices aplatis ou convexes en dehors affleurant la corticale à ce niveau, alors que l'épaisseur corticale peut être normale dans la zone moyenne du rein ; hypotonie de l'uretère (par perte du péristaltisme normal), augmentation du calibre urétéral, dilatation et hypotonie des cavités rénales. L'échographie rénale peut aussi mettre en évidence l'atrophie corticale irrégulière. La cystographie rétrograde est faite dans un second temps, devant les signes indirects de RVR.

Les signes directs du RVR sont donnés par la cystographie rétrograde : reflux du produit de contraste dans un ou dans les deux uretères, atteignant les cavités intrarénales. L'image du RVR peut apparaître au moment du remplissage vésical avant miction : reflux passif (Figure 4.2) ou pendant l'effort mictionnel : reflux actif. En l'absence de traitement, ou malgré le traitement, l'évolution radiographique se fait vers des signes diffus de NIC, nets au stade d'IRC. L'étude de l'excrétion rénale d'un isotope radioactif, le DMSA, est utile pour préciser les zones d'atrophie corticale et apprécier la part respective de l'atteinte de chaque rein dans le reflux bilatéral.

4.3.1.2.2 Complications ou associations évolutives : hypertension artérielle, insuffisance rénale, glomérulopathie

Le RVR peut être compliqué par une HTA, dont c'est la cause principale dans l'enfance, et par un IRC en cas d'atteinte bilatérale. L'IRC peut être diagnostiquée à l'âge adulte après trois ou quatre décennies d'évolution, et conduire à son stade terminal chez environ 5 % des patients. Les lésions rénales associées au RVR ne sont pas univoques :

- lésions de NIC fibreuses et/ou inflammatoires conséquences des épisodes infectieux récurrents ;



Figure 4.2 Cystographie rétrograde prémictionnelle. Reflux vésicorénal passif bilatéral.

- lésions de dysplasie rénale congénitale avec zones discontinues d'atrophie corticomédullaire ;
- glomérulopathie chronique du type hyalinose focale avec protéinurie abondante (> 2 g/24 h) faite majoritairement d'albumine et parfois syndrome néphrotique.

L'origine de la glomérulopathie est incertain : soit conséquence de l'hypertrophie glomérulaire et de l'hypertension intraglomérulaire des néphrons fonctionnels restants, ce mécanisme étant un trait évolutif commun de toutes les néphropathies chroniques (voir ci-après et le chapitre « Insuffisance rénale chronique ») ; soit hyalinose glomérulaire génétiquement déterminée, accompagnant le RVR mais qui n'en est pas une complication évolutive.

4.3.1.2.3 Traitement de la néphropathie du reflux vésicorénal

Les buts du traitement de la néphropathie du RVR sont d'une part d'éviter la survenue d'accidents infectieux ; d'autre part de stabiliser les lésions parenchymateuses interstitielles ou glomérulaires et de prévenir l'insuffisance rénale ou d'arrêter son évolution.

Les moyens spécifiques sont :

- l'antibiothérapie guidée par la sensibilité du germe, le caractère potentiellement néphrotoxique ou non de l'antibiotique, la possibilité de l'utiliser chez la femme enceinte. L'infection urinaire accompagnant le reflux est traitée de principe pendant deux semaines ; on institue ensuite dans la plupart des cas une antibiothérapie prophylactique de plusieurs mois, par le cotrimoxazole, ou la nitrofurantoïne ou l'ampicilline, ou une quinolone à faible posologie ;
- l'éducation des mictions chez l'enfant ;
- les interventions antireflux : soit chirurgie classique, soit correction endoscopique du reflux. Les indications de ces interventions sont controversées : elles sont surtout à envisager chez le jeune enfant dont le RVR est rebelle à l'antibiothérapie, de découverte récente et comporte une atteinte rénale morphologiquement et fonctionnellement modérée, avec absence de protéinurie et d'insuffisance rénale. Chez l'adulte, les indications de ces interventions sont très restreintes en raison du caractère évolué de l'atteinte rénale au moment de sa découverte. La chirurgie ne peut être envisagée qu'en cas de reflux unilatéral avec HTA hyperréninémique, et/ou pyélonéphrites aiguës récidivantes, et/ou douleurs lombaires rebelles. L'indication systématique d'une intervention antireflux chez les femmes projetant une grossesse reste controversée. Les traitements non spécifiques sont ceux donnés dans toutes les néphropathies chroniques pour ralentir leur évolution ; le traitement de l'HTA est d'importance primordiale. Au total, l'efficacité des traitements sur l'évolution de la néphropathie du RVR reste incertaine, particulièrement chez l'adulte.

4.3.2 Néphrites interstitielles chroniques médicamenteuses

La responsabilité d'un médicament (l'imputabilité) dans la survenue de la NIC est plus ou moins manifeste ; dans quelques cas, elle est évidente, les lésions chroniques définitives et leurs conséquences fonctionnelles se constituant en quelques semaines ou mois pendant l'administration du médicament ou à son décours immédiat.

4.3.2.1 NIC des analgésiques (NICA) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

4.3.2.1.1 Épidémiologie et circonstances de survenue

La prévalence de la NICA est mal connue, l'anamnèse de la prise médicamenteuse étant médiocre et son imputabilité dans la néphropathie souvent incertaine. La prévalence apparaît variable selon les pays, et très probablement en diminution, au moins dans les pays industrialisés, depuis 20 ou 30 ans grâce au retrait du marché des analgésiques contenant de la phénacétine. La NICA a été tenue auparavant pour responsable d'environ 15 % des cas d'insuffisance rénale terminale en Belgique, en Suisse, en Australie, Dans divers pays, il existe des foyers de NICA, géogra-

phiquement bien limités. La raison de telles discordances est mal connue. À l'opposé il est probable que la NICA est responsable d'une proportion non négligeable des cas de maladie rénale chronique de cause indéterminée, compte tenu d'anomalies morphologiques évocatrices de NICA présentées par les reins « terminaux ». Les patients sont le plus souvent des femmes, se plaignant de céphalées et/ou d'arthralgies chroniques. On n'a pas établi avec certitude quels étaient les médicaments néphrotoxiques impliqués dans la NIC A : la plupart des patients prennent plusieurs médicaments de façon concomitante ou alternée, pendant plusieurs années. Les produits incriminés sont ou étaient la phénacétine, le paracétamol, l'aspirine, le rowasa, le pentasa, l'antipyrine. La prise de phénacétine peut (pouvait) atteindre 3 à 30 kg, sur une période estimée de 2 à 30 ans. Depuis quelques années, la prise d'analgésiques est souvent associée à celle d'AINS. La responsabilité directe des AINS dans la constitution d'une NIC est incertaine ; en revanche, ils peuvent indiscutablement entraîner des nécroses papillaires. La pathogénie de la NICA reste méconnue ; les données expérimentales fournies par l'intoxication du rat par des doses massives d'analgésiques ne sont pas concluantes.

4.3.2.1.2 Syndrome bioclinique et imagerie

La NICA est longtemps latente ; ses signes cliniques sont ceux, non spécifiques, du syndrome de NIC. Cependant, la nécrose papillaire peut entraîner une hématurie macroscopique, rare dans les autres types étiologiques de NIC, un épisode infectieux urinaire avec bactériémie. L'HTA est fréquente (environ la moitié des cas), avec rénine plasmatique élevée. Une anémie majeure disproportionnée au degré de l'IRC avec méthémoglobinémie est parfois présente.

Les caractéristiques essentielles de la NICA sont morphologiques :

- diminution bilatérale de la taille des reins avec zones irrégulièrement réparties d'atrophie corticale ;
- présence de nécroses papillaires.

L'échographie peut détecter la nécrose papillaire quand elle est calcifiée ; le diagnostic est affirmé par les images de l'UIV ou de l'uroscanner (Figure 4.1), qui peuvent être d'interprétation difficile en cas d'IRC avancée (faible concentration du produit de contraste). Une biopsie rénale est rarement pratiquée parce que le diagnostic de NICA est très probable devant les données de l'anamnèse et de l'imagerie, et parce que les anomalies histologiques rénales de la NICA sont non spécifiques.

4.3.2.1.3 Association avec des cancers urothéliaux

Chez les patients atteints de NICA, le risque d'avoir une tumeur urothéliale est élevé, 10 à 100 fois supérieur à celui de la population générale. Environ 10 % des patients ont une tumeur urothéliale. Le cancer peut être développé aux dépens de la muqueuse du bassinet, de l'uretère ou de la vessie. Le signe majeur est l'hématurie microscopique ou macroscopique. La cytologie urinaire met en évidence les cellules malignes. Le diagnostic est fourni par les données de l'échographie et de l'uroscanner, complétés par l'urétérocystoscopie.

4.3.2.1.4 Évolution et traitement

L'évolution de la NICA se fait inéluctablement vers l'IRC terminale si la consommation d'analgésique est poursuivie. Une étude canadienne a montré que l'arrêt de la consommation est capable d'interrompre la progression de la néphropathie. Les cancers urothéliaux sont traités chirurgicalement : la nature de l'intervention, radicale ou conservatrice, est décidée par l'urologue, en prenant en compte le degré de l'insuffisance rénale.

4.3.2.2 Néphrite interstitielle chronique du lithium (NICL)

4.3.2.2.1 Épidémiologie, circonstances de survenue

Trente à 40 % des patients sous lithium présentent des anomalies rénales fonctionnelles et lésionnelles chroniques, après plus de deux années de traitement, souvent plus de 10 ou 20 ans. La dose cumulative de lithium dépasse 100–150 mol (700–1050 g). Dans la majorité des cas, les anomalies sont mineures, latentes, détectées par des examens systématiques et des épreuves fonctionnelles spécialisées. Chez 5 à 10 % des patients, les troubles sont importants, avec désordres manifestes des fonctions tubulaires et IRC.

4.3.2.2.2 Particularités biocliniques, histologiques et d'imagerie : désordres tubulaires, néphropathie microkystique

Le trait le plus caractéristique de la toxicité tubulo-interstitielle chronique du lithium est le déficit de concentration de l'urine par résistance du tubule collecteur à l'action de l'arginine-vasopressine/hormone antidiurétique ; le mécanisme principal de ce trouble a été mis en évidence chez le rat intoxiqué, où on constate la diminution d'expression du canal à l'eau, l'aquaporine 2, à la face apicale de la cellule principale du tube collecteur. De plus, chez l'homme et chez le rat, l'intoxication par le lithium s'accompagne d'une augmentation de production de la prostaglandine E_2 vasodilatatrice dont un effet est de diminuer le transfert des solutés de l'anse de Henlé vers l'interstitium rénal et d'atténuer le gradient osmolaire corticomédullaire, contribuant ainsi au déficit de concentration de l'urine. La polyurie est le plus souvent modérée (3 à 4 L/24 h) avec osmolalité urinaire maximale réduite (< 300 mOsm/kg H_2O) après restriction hydrique de 12 heures, ne se modifiant pas après administration nasale ou sous-cutanée de desmopressine. Dans quelques cas, le trouble est majeur réalisant un diabète insipide néphrogénique (avec concentration élevée de l'argine-vasopressine/hormone antidiurétique). Une acidose tubulaire distale incomplète latente est parfois présente (pH urinaire minimal $> 5{,}5$ sous apport de NH_4Cl). La protéinurie est minime, inférieure à 1 g/24 h. Le débit de filtration glomérulaire estimé est conservé ou modestement diminué, restant supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m^2 avec créatininémie de l'ordre de 150–180 µmol/L chez la majorité des patients, même après plus de 20 ans de traitement par le lithium ; cependant quelques patients atteignent le stade terminal de l'insuffisance rénale et doivent être dialysés. La NICL peut être accompagnée d'une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie capable d'aggraver encore la polyurie (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques », sous-chapitre « Eau et sodium »).

L'imagerie, au mieux réalisée par IRM, est un élément essentiel du diagnostic, en montrant la présence diffuse corticomédullaire de microkystes de 1 à 2 mm.

La PBR, faite dans les cas douteux, montre des lésions de NIC focale avec dilatation pseudokystique tubulaire, associées à des lésions de glomérulosclérose.

4.3.2.2.3 Évolution, traitement

L'évolution de la NICL est souvent peu sévère. Elle conduit rarement à l'interruption du traitement par le lithium, fondamental pour l'affection mentale des patients. L'objectif est de maintenir au long cours la concentration minimale efficace de lithium, souvent de l'ordre de 0,6–0,7 mmol/L de plasma.

Le traitement du diabète insipide repose sur l'amiloride (10 mg/24 h initialement) qui réduit la polyurie en inhibant la pénétration cellulaire du lithium ; ce traitement peut provoquer une augmentation de la lithémie qui doit être contrôlée dans les premiers jours de son institution. La prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, diminuant la production de PGE_2, peut être utile (par exemple indométhacine 100–150 mg/24 h) pour diminuer le débit urinaire lors d'une phase de polyurie majeure. L'évolution peut être entrecoupée d'un ou plusieurs épisodes de déshydratation cellulaire, ou globale avec insuffisance rénale aiguë fonctionnelle réversible, si les patients restreignent leurs boissons ou n'ont pas d'accès libre à l'eau. Des tumeurs rénales, malignes ou bénignes (oncocytomes), peuvent compliquer l'évolution de la NICL comme l'a rapporté une étude récente.

4.3.2.3 Néphrites interstitielles chroniques des antinéoplasiques

4.3.2.3.1 Nitrosurées : streptozotocine, CCNU, méthyl-CCNU, BCNU

La streptozotocine est à l'origine de lésions tubulaires proximales provoquant un syndrome de Fanconi ébauché ou franc, qui peut être accompagné de lésions et d'un syndrome de NIC.

Le CCNU et le méthyl-CCNU, moins certainement le BCNU, utilisés dans les cancers du système nerveux central, se compliquent de NIC dans plus de la moitié des cas pour une dose cumulative supérieure à 1200 mg/m^2, chez presque tous les malades pour une dose cumulative supérieure à 1800 mg/m^2. Les caractéristiques de la NIC sont les suivantes : latence d'installation ; intervalle libre de plusieurs mois après l'arrêt du traitement ; absence de protéinurie et d'anomalie du sédiment urinaire ; réduction de la taille des reins en quelques mois ; évolution de la néphropathie vers le stade terminal de l'IRC en quelques mois ou un à deux ans.

4.3.2.3.2 Celiptium (9-hydroxy-2-méthyllellipticinum)

Le celiptium est utilisé dans les métastases du cancer du sein. Il entraîne surtout des lésions tubulaires, aiguës ou chroniques. Ces dernières atteignent environ 5 % des malades après une dose cumulative supérieure à 900 mg/m^2 et sont à l'origine d'une insuffisance rénale évoluant d'un seul tenant vers la phase terminale, malgré l'arrêt du traitement.

4.3.2.3.3 Cisplatine

Cet agent alkylant entraîne des lésions de nécrose tubulaire aiguë, de façon dépendante de la dose (> 100 mg/m^2 sc) dans certains cas, associées à une néphrite interstitielle avec IRC irréversible.

4.3.2.3.4 Néphrite interstitielle chronique de la ciclosporine

La ciclosporine A (CsA) peut entraîner divers types de troubles rénaux : réduction du débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction, réversible à la réduction de la posologie ; microangiopathie thrombotique ; NIC. La réalité d'une NIC propre à la CsA a été montrée chez des patients transplantés cardiaques ou hépatiques, ou des patients traités pour maladies auto-immunes extrarénales, à l'exclusion d'autres médicaments néphrotoxiques.

Chez les transplantés rénaux, le diagnostic entre NIC de la CsA et maladie chronique du greffon d'autre(s) cause(s) est souvent difficile. Les principales caractéristiques de la NIC sont les suivantes : installation après des périodes de surdosage en CsA ; posologie de ciclosporine supérieure à 10 mg/kg/j pendant six mois ou plus ; présence sur la biopsie rénale de bandes de fibrose tubulaire, séparées entre elles par des zones saines, associées à des lésions d'artériosclérose. La néphrotoxicité chronique de la CsA est favorisée par la coadministration de médicaments néphrotoxiques. La réduction de la posologie de la CsA et le maintien de la concentration sanguine à T_0 de CsA à la limite inférieure de la zone thérapeutique ralentissent l'évolution des lésions et de l'insuffisance rénale.

4.3.3 Néphrites interstitielles chroniques toxiques

4.3.3.1 Néphrite interstitielle chronique du saturnisme

4.3.3.1.1 Épidémiologie, circonstances de survenue

Grâce aux mesures préventives et à la surveillance systématique des travailleurs exposés, le saturnisme professionnel est en nette régression dans tous les pays développés : l'endémie professionnelle a disparu. Des cas professionnels sporadiques atteignent des peintres, des plombiers, des soudeurs, des ouvriers des fonderies. Le saturnisme non professionnel tend à se développer dans les populations urbaines défavorisées logeant dans des habitats anciens ou des squats ; il comprend des intoxications diverses d'origine domestique (ustensiles plombés) ou alimentaire et des intoxications liées à la pollution de l'environnement, particulièrement du sol dans des zones géographiques limitées, par exemple près des décharges ; l'ingestion de boissons alcoolisées frelatées peut également être en cause. La NIC est le plus souvent découverte en l'absence de tout antécédent connu d'intoxication aiguë, après plusieurs années d'exposition méconnue au plomb. Le diagnostic est évoqué devant un syndrome de NIC avec hypertension et hyperuricémie chez un sujet exposé, puis affirmé sur les épreuves complémentaires spécialisées.

4.3.3.1.2 Particularités biocliniques de la néphrite interstitielle chronique saturnine : hypertension artérielle, goutte, anémie microcytaire

La diminution du débit de filtration glomérulaire est modeste ou modéré au moment du diagnostic de néphropathie saturnine.

L'HTA et la goutte sont précoces et sévères : ce sont là deux faits caractéristiques de la NIC saturnine, bien qu'ils n'en soient pas spécifiques.

L'HTA est souvent le signe révélateur, dont le mécanisme de l'HTA reste imparfaitement connu.

Les crises de goutte atteignent environ la moitié des patients ayant une NIC saturnine, alors qu'elles sont rares au cours des autres néphropathies avec IRC même quand l'uricémie est élevée. Dans le saturnisme, l'élévation de l'uricémie est majeure (> 600 µmol/L), disproportionnée à celle de la créatininémie, en raison de la stimulation par le plomb de la réabsorption tubulaire proximale des urates.

Une anémie microcytaire, plus marquée que ne le voudrait l'insuffisance rénale, peut être observée.

Des signes extrarénaux de saturnisme peuvent être présents : liseré gingival de Burton, polynévrite.

4.3.3.1.3 Moyens du diagnostic

La preuve de l'intoxication saturnine, suspectée sur l'anamnèse, l'HTA, la goutte chez un sujet atteint de NIC est apportée par les dosages du plomb.

L'élévation de la plombémie est inconstante au stade de NIC avérée. La plomburie provoquée est constamment élevée : ce test comporte la perfusion lente d'un gramme d'EDTA calcique (calcitétracémate disodique) dans 500 mL de soluté isotonique de glucose ou de NaCl. La plomburie dépasse 600–700 µg/72 h, supérieure à celles des témoins normaux et à celle d'insuffisants rénaux atteints d'autres néphropathies. La biopsie rénale examinée en microscopie optique apporte peu d'éléments au diagnostic de saturnisme chronique : présence de lésions focales de NIC sans particularités ; absence d'inclusion nucléaire. En revanche, des inclusions nucléaires spécifiques sont vues en microscopie électronique dans les cellules tubulaires proximales, elles ont une bonne valeur diagnostique mais sont inconstantes. La relation entre ces inclusions nucléaires et les mécanismes de la néphrotoxicité reste incertaine.

4.3.3.1.4 Traitement, évolution

En l'absence de traitement chélateur, l'IRC tend à s'aggraver. Le traitement chélateur par EDTA calcique peut être efficace, en stoppant la progression de la néphropathie ou même en provoquant l'amélioration partielle de la fonction rénale. Les modalités du traitement ne sont pas établies avec certitude : perfusions espacées répétées sur plusieurs semaines ou mois, injections intramusculaires (par exemple 1 g, 3 fois par semaine).

4.3.3.2 Néphropathie du cadmium

L'intoxication chronique par le cadmium est soit professionnelle, atteignant les ouvriers de fonderie de zinc, d'usines de fabrication d'alliages, de matériel électrique ou d'autres équipements, soit environnementale. La toxicité apparaît pour des concentrations excessives de cadmium dans les cellules tubulaires proximales, dépassant les capacités de liaison avec la métallothionéine, le cadmium complexe n'ayant pas de toxicité cellulaire.

La néphrotoxicité du cadmium se traduit par une tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi, acidose tubulaire proximale (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »), glycosurie, hyperphosphaturie, hyperuricurie avec hypo-uricémie, hypercalciurie et augmentation de la β-2-microglobulinurie. Il semble maintenant établi qu'une NIC très lentement progressive puisse compliquer les intoxications

prolongées plus de dix ans. Le rôle d'une néphrocalcinose liée à l'hypercalciurie dans la genèse de la NIC est possible. Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence de l'accumulation excessive du métal dans l'organisme :

- dans le sang total : supérieure à 7 μg/L ;
- dans l'urine : supérieure à 20 μg/L ou supérieure à 10 μg/g (8850 μmol) de créatinine ;
- dans le tissu rénal selon l'analyse par activation neutronique.

Il n'y a pas de traitement spécifique de la NIC du cadmium. Seules les méthodes préventives des intoxications professionnelles ou environnementales sont applicables.

4.3.3.3 Néphropathies interstitielles chroniques liées à l'acide aristolochique

Il est maintenant admis que deux néphropathies longtemps considérées comme sans relation, sont toutes deux dues à une intoxication par l'acide aristolochique : la néphropathie des herbes chinoises amaigrissantes ; la néphropathie endémique des Balkans.

Ces deux NIC ont en commun :

- le caractère essentiellement fibreux des lésions interstitielles ;
- leur association avec le développement de tumeurs urothéliales malignes (caractère qu'elles partagent avec la néphropathie des analgésiques), à l'origine d'hématuries.

Les études expérimentales chez l'animal ont permis d'identifier l'acide aristolochique comme le composant néphrotoxique et cancérogène de la plante, probablement par effet génotoxique et d'apoptose dans les cellules tubulaires rénales.

Cependant, les circonstances de survenue et l'évolution de l'atteinte rénale sont différentes pour ces deux néphropathies.

4.3.3.3.1 Néphropathies des herbes chinoises des régimes amaigrissants

Plusieurs dizaines de cas de NIC rapidement progressives ont été rapportés chez des femmes jeunes ou d'âge moyen prenant diverses mixtures, toutes contenant l'herbe chinoise *Aristolochia fangchi*. Les signes révélateurs sont non spécifiques (hypertension, asthénie). La créatininémie est élevée dès le premier examen ; en trois mois à un an, l'insuffisance rénale s'aggrave, atteignant pour de nombreuses patientes le stade terminal de la maladie.

4.3.3.3.2 Néphropathie des Balkans (NB)

C'est une NIC géographiquement déterminée. Les foyers se situent dans les vallées d'affluents du Danube (Sava, Morava), en Bosnie, Croatie, Serbie et Slovénie, en Bulgarie et en Roumanie ; ils sont isolés les uns des autres. La NB affecte les sujets, surtout des agriculteurs, ayant séjourné longtemps ou toujours dans les zones d'endémie. Elle serait due à la contamination du blé et de la farine par *Aristolochia clematitis*. La NB est de constitution très progressive, les patients ayant vécu plus de 20 ans dans les zones d'endémie. La date du diagnostic est variable, soit près du stade terminal de la néphropathie atteint vers 40 à 50 ans, soit à un stade beaucoup plus précoce avant toute diminution du débit de filtration glomérulaire par des examens systématiques chez des sujets

habitant des zones d'endémie ou en venant. L'excrétion urinaire de β-2-microglobuline, de *retinol-binding protein*, d'α-1-microglobuline est augmentée de même que les deux chaînes légères d'immunoglobuline, de poids moléculaires inférieurs ou égaux à 30 000.

La transplantation rénale est possible chez les patients dialysés, en l'absence d'une tumeur urothéliale, dont la recherche préalable par imagerie et/endoscopie est indispensable.

4.3.3.4 Autres néphropathies

Il est probable que d'autres produits se révéleront capables d'entraîner des lésions de NIC. Des enquêtes récentes environnementales et de médecine du travail suggèrent par exemple qu'en plus du plomb et du cadmium, le chrome, le germanium (utilisé dans l'industrie des semi-conducteurs), les fumées de soudure peuvent être responsables. Le chapitre des NIC toxiques n'est pas clos.

4.3.4 Néphrites interstitielles chroniques métaboliques

4.3.4.1 NIC hypokaliémique

4.3.4.1.1 Épidémiologie, circonstances de survenue

La NIC est d'individualisation encore discutée, en dépit de faits expérimentaux militant en faveur de sa réalité. Elle complique des déplétions potassiques prolongées sur plusieurs années (plus de trois ans), accompagnées le plus souvent d'une hypokaliémie franche. Les causes les plus fréquentes sont la prise abusive de diurétiques et/ou de laxatifs, les diarrhées chroniques, les états de malnutrition chronique ; plus rarement il s'agit d'un hyperaldostéronisme primitif non traité.

4.3.4.1.2 Particularités biocliniques morphologiques et histopathologiques

Deux conséquences directes de l'hypokaliémie ont probablement un rôle, prouvé expérimentalement, dans la genèse des lésions de la NIC humaine :

- l'hypertrophie du tissu rénal par augmentation des activités enzymatiques tubulaires et de la production locale (ou de l'effet) de divers facteurs de croissance ;
- l'augmentation de la production tubulaire d'ammoniac NH_3, capable d'activer le complément avec consécutivement des effets de cytotoxicité tubulaire et interstitielle.

La NIC constituée est précédée par une phase d'anomalies métaboliques et de troubles fonctionnels rénaux, conséquence de l'hypokaliémie, détaillés ailleurs. Certains de ces désordres persistent au stade de NIC. Les caractéristiques essentielles de la NIC hypokaliémique apparaissent sur l'Encadré 4.7. Certains de ses signes sont différents des signes habituels des NIC (l'alcalose métabolique et la conservation de la taille des reins) et en font un cas très particulier de NIC.

La PBR montre des anomalies histologiques inhabituelles au cours des NIC : vacuolisation des cellules tubulaires de l'épithélium proximal ; « granules » intracellulaires correspondant à des lysosomes ; hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, sauf en cas d'hyperaldostéronisme primitif. Les autres lésions sont non spécifiques : fibrose et discrète infiltration cellulaire du tissu interstitiel.

Encadré 4.7 Particularités de la néphrite interstitielle chronique hypokaliémique

Syndrome bioclinique :

- hypokaliémie au long cours. Alcalose métabolique ;
- polyurie hypotonique ;
- pression artérielle normale ou « normale basse » (sauf en cas d'hyperaldostéronisme primitif).

Imagerie :

- reins de taille normale ou légèrement augmentée.

Histopathologie :

- vacuolisation des cellules tubulaires ;
- hypertrophie lysosomale.

4.3.4.1.3 Évolution, traitement

On connaît mal l'évolution des NIC hypokaliémiques, qui sont découvertes très tardivement. Il est exceptionnel qu'elles aboutissent au stade terminal de l'IRC. Les expériences animales suggèrent que la correction de la déplétion potassique peut non seulement corriger les troubles métaboliques ou fonctionnels, mais aussi arrêter la progression des lésions et de l'insuffisance rénale. L'évolution de la NIC peut être entrecoupée d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë par déshydratation extracellulaire ou globale, liée à des abus de diurétiques ou de laxatifs, ou par rhabdomyolyse aiguë non traumatique.

4.3.4.2 Néphropathie interstitielle chronique hypercalcémique

4.3.4.2.1 Circonstances de survenue

Cette NIC complique les états hypercalcémiques prolongés : hyperparathyroïdie primitive, intoxication par la vitamine D ou des sels alcalins de calcium (*milk-alkali syndrome*), hypercalcémie idiopathique chez l'enfant, sarcoïdose.

Elle est précédée par une phase manifeste ou latente de troubles fonctionnels rénaux, détaillés ailleurs (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »), à rechercher par l'anamnèse. Le plus constant d'entre eux est la polyurie, qui persiste à la phase de NIC constituée. L'HTA est fréquente.

4.3.4.2.2 Imagerie et histopathologie

La NIC est caractérisée par l'association d'une néphrocalcinose aux lésions fibro-inflammatoires interstitielles des NIC de toutes causes. La néphrocalcinose est diffuse, bilatérale, corticomédullaire. Elle est visible sur les clichés sans préparation, centrés sur les aires rénales et sur les tomographies. Elle peut être détectée par échotomographie, avant qu'apparaissent les signes radiographiques. La biopsie rénale est étudiée en microscopie optique par la coloration de Von Kaussa : les dépôts calciques sont mis en évidence dans les membranes basales tubulaires et dans les cellules épithéliales ; parfois dans les lumières tubulaires (microlithiase), dans le tissu interstitiel. En cas de sarcoïdose, le dépôt calcique peut siéger dans un granulome.

4.3.4.2.3 Évolution, traitement

L'évolution de la NIC peut conduire, en l'absence de traitement, au stade terminal de l'IRC. La correction de l'hypercalcémie ralentit ou arrête l'évolution de la NIC. Le cours de la maladie peut être entrecoupé : d'accidents aigus hypercalcémiques avec déshydratation extracellulaire ou globale et insuffisance rénale aiguë fonctionnelle réversible ; d'émission de microlithiases calciques avec crises de coliques néphrétiques.

4.3.5 Néphrites interstitielles chroniques immunologiques/ inflammatoires

Ces NIC ont en commun l'infiltration cellulaire majeure du tissu interstitiel, la fibrose étant relativement peu importante. Les cellules sont principalement des lymphocytes T et des monocytes/macrophages.

4.3.5.1 Néphrites interstitielles chroniques des maladies auto-immunes

Parmi ces maladies (Encadré 4.8), le syndrome de Sjögren idiopathique ou satellite d'une maladie auto-immune avérée est le plus communément compliqué par une NIC. Des traits particuliers de ces néphropathies sont :

- leur association à une hypergammaglobulinémie polyclonale dépassant souvent 30 g/L ;
- l'existence de troubles fonctionnels tubulaires marqués et précoces, au premier plan de l'affection : acidose proximale ou distale (ou combinée) hypokaliémique ; défaut de concentration de l'urine avec polyurie (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

L'hypergammaglobulinémie IgG4 est d'individualisation récente. Ses manifestations biocliniques associent des adénopathies, une sialadénite, des signes de pancréatite (auto-immune) et une élévation polyclonale marquée des IgG4 à plus de deux fois la limite supérieure de la normale. La néphropathie est caractérisée par la présence de nodules visibles sur le scanner ou l'IRM, plusieurs d'entre eux siégeant dans les deux reins, qui sont de taille normale ou augmentée ; l'atteinte rénale parenchymateuse peut être associée à une FRP (voir ci-dessus).

La biopsie rénale est indiquée dans les NIC auto-immunes parce qu'elle permet d'établir l'intensité de l'infiltration inflammatoire de l'interstitium. Le traitement anti-inflammatoire/immunosuppresseur, corticothérapie initialement chez la plupart des patients, est d'autant plus indiqué que l'infiltration cellulaire macrophagique et/ou lymphocytaire est importante.

Encadré 4.8 Néphrites interstitielles chroniques auto-immunes

Syndrome de Sjögren
Hépatite chronique active
Cirrhose biliaire primitive
Lupus érythémateux disséminé
Hypergammaglobulinémie IgG4

4.3.5.2 Néphrite interstitielle chronique de la sarcoïdose

La NIC de la sarcoïdose est typiquement granulomateuse. Elle comporte initialement des reins normaux ou légèrement augmentés de volume. Elle peut être associée à une hypercalcémie et à une hypercalciurie avec lithiase par hyperabsorption intestinale de calcium qui persiste même en cas d'IRC modérée. Elle est parfois révélatrice de la maladie. La NIC est d'évolution progressive vers l'IRC. La biopsie rénale est indiquée devant ce tableau de néphropathie chronique évolutive à reins gros ou normaux : elle montre, en plus des infiltrats cellulaires interstitiels lymphocytaires souvent focaux, des granulomes sarcoïdosiques typiques non nécrotiques avec cellules épithélioïdes et cellules géantes. Une néphrocalcinose peut leur être associée. Quand la sarcoïdose est connue, le diagnostic histologique est évident. Quand la NIC est révélatrice, le diagnostic se fonde sur :

- la recherche de signes latents de sarcoïdose ; pulmonaires par le cliché et les explorations fonctionnelles ; cutanés ; généraux : hypercalcémie, élévation de la vitesse de sédimentation ;
- l'élévation des concentrations sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et du 1,25-$(OH)_2$-D3, deux molécules produites en excès sous l'effet de la 1α-hydroxylase des cellules du granulome.

Le traitement corticoïde est efficace dans la majorité des cas, avec régression des infiltrats cellulaires et amélioration de la fonction rénale. Initialement, on prescrit 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone. Le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois, avec diminution lente de la posologie, à un rythme dépendant de l'évolution.

4.3.6 Néphrites interstitielles microkystiques héréditaires : néphronophtise, maladiekystique de la médullaire (MKM)

Ces deux maladies sont caractérisées par la présence de multiples kystes microscopiques ou macroscopiques (1 à 20 mm de diamètre) siégeant à la jonction corticomédullaire ou dans la médullaire, associés à une fibrose du tissu interstitiel. Ces deux maladies sont catégorisées comme des « ciliopathies » parce que leurs (diverses) anomalies géniques inhibent la formation ou la fonction des cils des cellules impliquées dans la formation normale de l'épithélium tubulaire (voir chapitre 10 Néphropathies kystiques).

4.3.7 Néphrites interstitielles chroniques infectieuses ou postinfectieuses

L'infection bactérienne est isolément une cause rare, ou rarement reconnue, de NIC. Plusieurs types d'atteinte rénale sont observés ; le diabète sucré est une cause favorisante.

4.3.7.1 Néphrites interstitielles chroniques infectieuses post-aiguës

Le facteur favorisant majeur de ces NIC est le retard au traitement adéquat de l'infection rénale aiguë, qu'il s'agisse d'une infection ascendante ou d'une infection

hématogène. La NIC se constitue au décours de la néphropathie aiguë dont elle est un état séquellaire, avec IRC de sévérité variable en cas d'atteinte bilatérale.

La biopsie rénale est indiquée pour déterminer dans quelle mesure, en plus des lésions fibreuses, l'infection initiale persiste dans le parenchyme rénal, sous forme d'infiltration interstitielle par des polynucléaires neutrophiles : si c'est le cas, la recherche d'un foyer infectieux latent persistant d'une part, et la reprise d'une antibiothérapie d'autre part, sont indiquées.

4.3.7.2 Tuberculose rénale

La NIC la mieux établie dans la tuberculose rénale est la pyélonéphrite obstructive, conséquence d'une sténose urétérale ou d'une cystite (voir ci-dessus). Une destruction caséeuse du parenchyme avec petits reins (« mastic ») et calcifications rénales aisément visibles peut être associée à la pyélonéphrite. Une situation plus rare est une NIC tuberculeuse non urologique, avec reins de taille normale, absence de calcifications radiologiquement décelables, caractérisée histologiquement par une infiltration interstitielle cellulaire avec granulome caséeux, et présence de BK, à rechercher par les colorations adéquates. L'effet bénéfique de l'antibiothérapie antituberculeuse sur les lésions interstitielles n'est pas établi.

4.3.8 Lésions interstitielles chroniques des glomérulopathies

Un trait fondamental des lésions de l'IRC sévère (débit de filtration glomérulaire < 40 mL/min/1,73 m^2) ou terminale est l'atteinte de toutes les structures du parenchyme rénal, même si les signes de la maladie initiale restent longtemps prédominants. Ainsi à ce stade des glomérulonéphrites chroniques, des lésions interstitielles sont présentes, associant une infiltration cellulaire lymphocytaire et macrophagique, et une fibrose extensive, avec atrophie tubulaire. La réabsorption tubulaire de protéines filtrées potentiellement profibrosantes/pro-inflammatoires (par exemple des cytokines) est en cause dans la constitution des lésions tubulo-interstitielles. L'importance de celles-ci est soulignée par leur corrélation avec le degré d'insuffisance rénale dans les glomérulonéphrites chroniques, au cours desquelles elles contribuent à la diminution de débit de filtration glomérulaire par oblitération des artérioles postglomérulaires et destruction tubulaire avec glomérules atubulaires.

Bibliographie

Boor P, Ostendorf T, Floege J. Renal fibrosis: novel insight into mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Nephrol 2010;6:643–56.

Cendron M. Reflux nephropathy. J Pediatric Urol 2008;4:414–21.

Dalvi SR, Pillinger MH. Saturnine gout, Redux: a review. Am J Med 2013;126(450):e1–8.

De Broe M. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic nephropathy. Kidney Int 2012;81:513–5.

De Broe M, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. J Am Soc Nephrol 2009;20:2098–103.

Kanfer A, Blondiaux I. Complications rénales et métaboliques du lithium. Nephrologie 2000;21:65–70.

Lahdes-Vasana T, Nistanen K, Ronholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux in childhood. Nephrol Dial Transplant 2006;9:2491–7.

Niaudet P, Salomon R. Néphronophtise. Nephrol Ther 2006;2:200–6.

Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4 tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 2011;22:1343–52.

Symposium on the cell biology of the tubulointerstitium. Kidney Int 1991; 39:369-556. [15 articles].

Pyélonéphrites aiguës
Acute pyelonephritis

5

Olivier Kourilsky[a, b]
[a]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France, [b]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris, France
mail : auka@wanadoo.fr

Résumé

Les pyélonéphrites aiguës, infection aiguë localisée du parenchyme rénal, sont pour la plupart d'entre elles d'origine ascendante. Elles sont souvent primitives, en particulier chez la femme jeune. L'infection vésicale est plus fréquente chez la femme, en particulier, pour des raisons anatomiques. Les germes franchissent la jonction urétérovésicale à l'occasion d'un reflux vésico-urétéral transitoire favorisé par l'inflammation du trigone vésical. Certains germes, porteurs de fimbriae permettant l'adhésion aux cellules épithéliales du tractus urinaire, sont particulièrement uropathogènes. Les pyélonéphrites sont parfois secondaires à un obstacle, une lithiase, un reflux, qu'il faut rechercher systématiquement. La pyélonéphrite aiguë se manifeste par un tableau infectieux brutal associant fièvre élevée avec frissons, douleurs lombaires unilatérales et signes urinaires. L'examen cytobactériologique urinaires doit être effectué avant tout traitement. L'imagerie comprend une échographie à la recherche d'une lithiase ou d'un obstacle. La tomodensitométrie est utile dans certains cas (formes sévères ou compliquées). Le traitement comprend une monothérapie initiale par céphalosporines de troisième génération ou fluoroquinolones, associée pendant un à trois jours à des aminosides en cas de sepsis grave. Le traitement peut souvent être effectué en ambulatoire, sauf dans les formes graves. La durée totale de traitement est de 10 à 14 jours (parfois moins pour les quinolones). L'existence d'un obstacle urinaire indique la dérivation des urines au-dessus de l'obstacle infecté dès les premiers signes d'efficacité de l'antibiothérapie, d'urgence si l'antibiothérapie se révèle inefficace. Certains patients, comme les diabétiques, les transplantés rénaux, les femmes enceintes sont exposés à un risque particulier de complications, comme l'abcès du rein ; celui-ci est affirmé le plus souvent par l'examen tomodensitométrique et justifie un traitement prolongé, parfois un drainage percutané, plus rarement un geste chirurgical. Les pyélonéphrites primitives ont le plus souvent un bon pronostic et n'entraînent pas de séquelles. Cependant, il semble que des cicatrices corticales et des zones d'atrophie puissent se développer après certaines pyélonéphrites aiguës primitives, surtout dans les formes graves, ou les formes traitées tardivement et insuffisamment.

Mots clés : Pyélonéphrite aiguë ; Infection bactérienne ; Bacilles à Gram négatif ; Abcès rénal

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00005-5

Abstract

Acute pyelonephritis is defined as an acute localized infection of the renal parenchyma and of the renal pelvis; in the majority of cases it is caused by the ascent to the kidneys of bacteria colonizing the lower urinary tract. In most patients, notably in young women, no other cause can be detected; cystitis, frequently occurring in women for anatomical reasons, favors parietal inflammation and transient vesicoureteral reflux. Some pathogens such as *Escherichia coli* are especially capable to adhere to urothelial cells by means of their fimbriae (i.e. pili). In relatively rare cases, acute pyelonephritis may be related to established causes, urinary tract obstruction or lithiasis, or permanent vesicoureteral reflux. Symptoms and signs of acute pyelonephritis are those of an acute septic disease with fever, chills, accompanied by an intense lateralized loin pain, and in most patients, by lower urinary tract symptoms. Urine sampling for bacteriological examination should be performed before starting treatment. Lumbar echography is indicated in any case to look for urinary lithiasis or obstruction, while uroscanner has to be performed in the most severe or in complicated cases. Treatment may be undertaken on an ambulatory basis in the majority of the patients, whereas the most severely affected ones should be hospitalized. Treatment is started with one single drug, preferably either fluoroquinolone or “third generation” cephalosporin, and protracted for 2 weeks (sometimes less with fluoroquinolone therapy); in severe forms of the disease, an aminoside is associated for 1 to 3 days. If a cause of urinary tract obstruction has been detected, urine diversion has to be performed, often by means of percutaneous nephrostomy. Some patients, such as diabetic patients, pregnant women, elderly subjects are at greater risk of complications such as renal abscesses, detected by means of uroscanner. Usually, outcome of acute pyelonephritis is favourable with no permanent damage of the kidneys; however renal scars may be present, with or without functional consequences, in some patients having suffered from severe forms of the disease.

Keywords: Acute pyelonephritis; Bacterial infection; Gram negative bacilli; Renal abscess

5.1 Définition et mécanisme

5.1.1 Définition

La pyélonéphrite aiguë est définie par une inflammation microbienne touchant le bassinet et l’interstitium rénal.

La colonisation du haut appareil s’effectue très rarement par voie hématogène, notamment au cours d’une septicémie à staphylocoque doré. Le plus souvent, la colonisation s’effectue par voie ascendante à partir de la vessie. Les germes responsables sont dans la plupart des cas d’origine intestinale.

La pyélonéphrite primitive, sans anomalie décelable de l’appareil urinaire, est fréquente chez la femme jeune.

Parfois, la pyélonéphrite est secondaire à un obstacle, une lithiase, un reflux vésico-urétéral organique. Ces causes doivent être systématiquement recherchées devant toute pyélonéphrite.

Chez l’homme et l’enfant (surtout le garçon), la pyélonéphrite primitive est plus rare et l’enquête urologique est particulièrement impérative.

5.1.2 Mécanisme

La pyélonéphrite aiguë ascendante est due à la colonisation du bassinet et de l'interstitium par des bactéries d'origine vésicale.

L'infection vésicale, parfois latente, est beaucoup plus fréquente chez la femme, pour des raisons anatomiques. L'urètre est plus court, accolé à la cavité vaginale et proche de la région périnéale. Les germes sont dans la plupart des cas des entérobactéries d'origine intestinale (colibacille dans plus de 80 % des cas), qui colonisent le périnée et la région vulvovaginale. L'ouverture du méat lors des rapports sexuels (surtout en cas de persistance de brides hyménéales) peut favoriser la pénétration des bactéries dans la vessie. L'infection urinaire basse est beaucoup moins fréquente chez l'homme, d'autant que les sécrétions prostatiques ont une activité bactéricide.

La prolifération des bactéries dans la vessie est favorisée par divers facteurs : obstacle, corps étranger (calcul, sonde), concentration des urines, présence de glucose, etc.

En l'absence d'anomalie de la jonction urétérovésicale (notamment reflux vésico-urétéral congénital), les urines infectées gagnent le haut appareil à l'occasion d'un reflux vésico-urétéral transitoire, secondaire à l'inflammation du trigone vésical.

Certaines souches d'entérobactéries, essentiellement les colibacilles, sont plus uropathogènes que d'autres. Il s'agit notamment de celles qui sont dotées de pili ou fimbriae, filaments disposés à la surface de la bactérie permettant l'adhérence des bactéries à l'épithélium urogénital par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Certains de ces récepteurs ont une structure voisine des antigènes du groupe sanguin P, et la densité plus ou moins grande de ces récepteurs pourrait expliquer en partie la sensibilité plus ou moins grande des sujets aux infections urinaires. Il semble exister une association entre pyélonéphrite aiguë et présence de colibacilles porteurs de fimbriae P. La capacité d'adhérence des bactéries paraît donc être un facteur d'uropathogénicité important. Cette capacité lui permet, en l'absence d'anomalie urologique, de progresser du périnée à la région péri-urétrale, puis de l'urètre à la vessie, puis de la vessie à l'uretère et au bassinet.

Toute stase dans la voie excrétrice ou toute présence d'un corps étranger (calcul) favorise considérablement le développement de l'infection. D'autres facteurs peuvent être associés : atonie des voies excrétrices et compression par l'utérus gravide chez la femme enceinte, diabète, immunodépression, âge avancé, etc.

L'infection se propage par voie ascendante aux papilles puis à la médullaire. Celle-ci est plus sensible que la corticale à l'infection, en particulier en raison de son hyperosmolarité qui perturbe la mobilité des leucocytes et la phagocytose. Les lésions du parenchyme rénal, faites d'un œdème inflammatoire important et d'une infiltration de polynucléaires dans l'interstitium, peuvent évoluer dans certains vers l'abcédation, ou se compliquer de nécrose papillaire, en particulier chez le diabétique.

Les pyélonéphrites secondaires sont favorisées par la stase en amont d'un obstacle. Les colibacilles sont prédominants, mais d'autres germes non uropathogènes peuvent être en cause, en particulier *Proteus mirabilis*.

5.2 Signes cliniques

La pyélonéphrite aiguë est caractérisée par l'apparition brutale d'une fièvre élevée, avec douleurs lombaires et signes de cystite, ceux-ci ayant parfois précédé ce tableau clinique.

La fièvre dépasse 38–38,5 °C et atteint souvent 40 °C. Elle s'accompagne de frissons. La douleur lombaire est le plus souvent unilatérale, avec des irradiations évoquant une colique néphrétique. La fosse lombaire est douloureuse à la palpation. Les signes urinaires peuvent être importants avec dysurie, pollakiurie et pyurie.

Parfois, le tableau est incomplet : infection urinaire fébrile, fièvre et douleurs lombaires, fièvre isolée, etc. En l'absence de signes urinaires, l'examen des urines à la bandelette permet d'orienter le diagnostic lorsqu'il montre la présence combinée de leucocytes et de nitrites.

La recherche de signes de gravité, et en particulier de signes de choc infectieux, doit être systématique.

5.3 Examens à pratiquer

5.3.1 Dans tous les cas

L'examen cytobactériologique urinaire doit être réalisé avant tout traitement. Il met en évidence la leucocyturie élevée avec pyurie, la pullulation bactérienne visible dès l'examen direct, et évalue la sensibilité aux antibiotiques. Les hémocultures peuvent être positives au même germe que celui isolé dans l'urine. La numération globulaire montre une hyperleucocytose avec une polynucléose. La vitesse de sédimentation est élevée et le taux de protéine C réactive augmenté. La fonction rénale est normale dans les pyélonéphrites aiguës non compliquées.

L'imagerie doit comprendre dans les 24 premières heures un cliché de l'abdomen sans préparation et une échographie rénale et vésicale afin d'éliminer un calcul, une dilatation de la voie excrétrice, ou de mettre en évidence un abcès intra- ou périrénal. Si l'échographie n'est pas concluante, elle doit être répétée ou complétée par un examen tomodensitométrique avec injection (uroscanner) pour préciser l'existence éventuelle d'une lithiase, confirmer une suspicion de dilatation d'un bassinet ou d'un uretère. Si l'échographie montre un syndrome obstructif, l'uroscanner est indispensable afin de préciser le siège et le type de l'obstacle, et choisir le traitement le plus approprié pour lever celui-ci.

5.3.2 Dans certaines situations

L'uroscanner est inutile lors d'une première pyélonéphrite non compliquée, sans antécédent urinaire, chez une femme jeune, alors qu'il est indiqué en cas de récidive pour rechercher une anomalie des voies excrétrices. En dehors du cas particulier représenté par la suspicion d'obstacle, il est préférable de réaliser cet examen à distance de l'épisode aigu. On risquerait d'observer des images peu caractéristiques

et d'interprétation difficile (augmentation de volume du rein, voies excrétrices atones ou discrètement comprimées par l'œdème). Chez l'homme, où la pyélonéphrite est pratiquement toujours associée à une prostatite, il peut être utile en cas d'évolution défavorable d'effectuer une échographie ou un scanner prostatique, ou si possible une IRM prostatique.

L'urétrocystographie rétrograde est effectuée, également à distance de l'épisode aigu, en cas de pyélonéphrite récidivante à la recherche d'un reflux ou quand les données morphologiques le suggèrent.

L'examen tomodensitométrique montre des lésions caractéristiques dans la grande majorité des cas de pyélonéphrite. Il s'agit de zones d'hypodensité triangulaire à base corticale, plus ou moins nombreuses, bien visibles après injection (Figure 5.1). La tomodensitométrie peut également montrer des petites formations hypodenses confluentes pré-abcédées. Elle permet éventuellement de mettre en évidence des calculs notamment radiotransparents, méconnus par le cliché d'abdomen sans

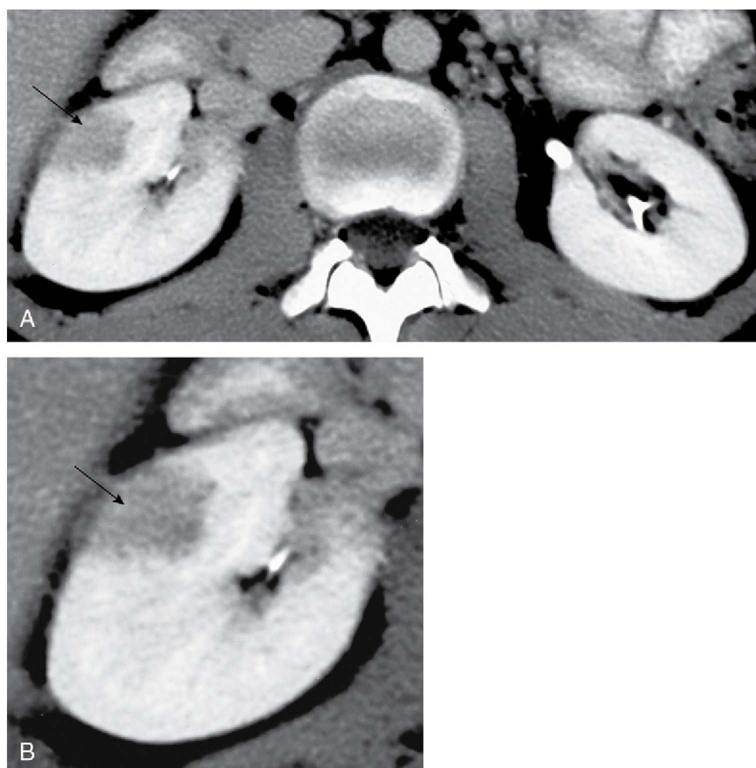


Figure 5.1 Pyélonéphrite aiguë droite. Examen tomodensitométrique avec injection de produit de contraste iodé. A. Zone d'hypodensité triangulaire à base corticale à la partie moyenne antérieure du rein droit (flèche). Rein gauche normal avec imprégnation homogène du parenchyme. B. Même aspect à plus fort grossissement.
Service d'imagerie, centre hospitalier sud-francilien, hôpital Louise-Michel, Évry.

préparation. Cet examen n'est pas nécessaire dans une forme typique. Il est surtout envisagé dans les formes atypiques, compliquées ou résistantes au traitement, notamment en cas de persistance de la fièvre et de douleurs lombaires. Il peut alors montrer un abcès, parfois déjà suspecté par l'échographie, et qui peut survenir très vite au cours de l'évolution d'une pyélonéphrite. Il est important de faire suivre l'examen tomodensitométrique d'un temps urographique pour confirmer que les voies excrétrices sont libres.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est rarement utilisée dans les pyélonéphrites aiguës, mais peut être une alternative utile à l'examen tomodensitométrique.

5.4 Traitement

5.4.1 Traitement initial

Le traitement (Encadré 5.1) utilise des antibiotiques bactéricides sur les entérobactéries, donnant un pic sérique rapide, éventuellement après absorption orale, fortement concentrés dans le tissu rénal et à élimination urinaire prédominante.

Le traitement de première intention comporte une monothérapie avec une céphalosporine de troisième génération par voie injectable, ou une fluoroquinolone par voie orale. Dans les formes compliquées, on associe des aminoglycosides, à doses adaptées à la fonction rénale, pendant un à trois jours. Il est préférable d'administrer cette bithérapie par voie parentérale. L'antibiothérapie doit être adaptée au résultat de l'antibiogramme (en utilisant, le cas échéant, l'amoxicilline, avec ou sans acide clavulanique, le sulfaméthazole-triméthoprime).

Encadré 5.1 Exemples de traitements d'une pyélonéphrite aiguë de l'adulte avec fonction rénale normale (molécules citées à titre indicatif)

Durée du traitement :

- 10–14 jours pour les bêtalactamines ;
- 7 jours pour les fluoroquinolones ;
- 1–3 jours pour les aminosides.

Céfotaxime : 1–2 g 3 fois par jour (IM ou IV)
Ceftriaxone : 1–2 g 1 fois par jour (IM ou IV)
Ofloxacine : 200 mg 2–3 fois par jour per os
Gentamicine : 3 mg/kg 1 fois par jour (IV ou IM)
Nétilmicine : 6 mg/kg 1 fois par jour (IV ou IM)
Relais, per os, jusqu'à 21 jours dans les formes compliquées :

- amoxicilline : 1–3 g/j (ou amoxicilline-acide clavulanique) ;
- cefixime : 200 mg 2 fois par jour.

L'évolution est dans la plupart des cas favorable avec disparition de la fièvre et des douleurs lombaires en trois à quatre jours. La stérilité des urines peut être vérifiée au deuxième jour du traitement dans les formes sévères. La leucocyturie régresse plus lentement. La persistance de la fièvre sous traitement antibiotique adapté ou de douleurs lombaires doit conduire à rechercher un abcès rénal. L'examen tomodensitométrique est le meilleur examen dans ce cas.

5.4.2 Traitement ultérieur

La durée du traitement dans une pyélonéphrite aiguë non compliquée est de 10 à 14 jours (7 pour les fluoroquinolones). Par contre, dans une pyélonéphrite compliquée, la durée totale du traitement est de 21 jours, voire plus. Un contrôle tomodensitométrique peut être justifié pour suivre l'évolution d'un abcès (voir plus loin) ou apprécier d'éventuelles séquelles. Les images hypodenses initiales peuvent persister parfois pendant plusieurs mois, alors que les signes cliniques et biologiques ont totalement régressé.

Dans les formes graves, il est souhaitable de vérifier après l'arrêt du traitement que les urines sont stériles et que le syndrome inflammatoire a disparu, avec notamment retour de la protéine C réactive à la normale.

5.5 Cas particuliers

5.5.1 Obstacle

Parallèlement à la mise en route de l'antibiothérapie, le drainage d'urgence de la voie excrétrice est indispensable afin d'éviter des lésions rapidement destructrices du parenchyme rénal et des complications graves (septicémie, choc à bacille à Gram négatif, insuffisance rénale aiguë). Ce drainage est réalisé de préférence par néphrostomie percutanée sous contrôle échographique (ou montée de sonde par voie basse).

5.5.2 Pyonéphrose

Elle consiste en une rétention d'urines purulentes dans les cavités pyélocalicielles en amont d'un obstacle aigu ou chronique. Elle évolue rapidement vers une fonte purulente du parenchyme rénal. La cause de l'obstruction est fréquemment un calcul, en particulier coralliforme, visible sur le cliché de l'appareil urinaire sans préparation. Le rein est volontiers muet sur l'urographie intraveineuse et le diagnostic, suspecté sur l'échographie qui montre une dilatation majeure, est confirmé par l'examen tomodensitométrique. En l'absence de diagnostic précoce, la néphrectomie est souvent nécessaire.

5.5.3 Diabète

La pyélonéphrite a une plus grande sévérité chez le diabétique avec risque de nécrose papillaire, d'abcès du rein, voire de pyélonéphrite emphysémateuse. Cette forme rare

mais grave de pyélonéphrite aiguë est caractérisée par la mise en évidence de gaz au sein du parenchyme rénal, visibles lors de l'examen tomodensitométrique.

5.5.4 Transplanté rénal

La pyélonéphrite du transplanté présente un danger particulier du fait de l'immunodépression, d'autant qu'elle n'entraîne pas de douleur rénale en raison de la dénervation du greffon.

5.5.5 Sujets âgés

Les pyélonéphrites sont fréquentes sur ce terrain, surtout s'il s'agit de sujets sondés, et peuvent se manifester par une fièvre isolée et des troubles de la conscience. Elles se compliquent volontiers de septicémie.

5.5.6 Grossesse

Les pyélonéphrites chez la femme enceinte, survenant surtout à droite, sont favorisées par l'atonie de la voie urinaire et la compression éventuelle de la voie excrétrice par l'utérus gravide. Elles font suite à une bactériurie asymptomatique qui doit être systématiquement recherchée et traitée. Des complications fœtales peuvent survenir. La recherche d'une cause urologique est rendue difficile par la dilatation physiologique de la voie urinaire chez la femme enceinte. L'échographie demeure systématique. Les antibiotiques autorisés sont essentiellement les céphalosporines de troisième génération. Les quinolones, les sulfamides sont contre-indiqués. Les aminoglycosides ne doivent être utilisés qu'en cas d'infection sévère et pendant une durée aussi brève que possible en raison du risque d'ototoxicité. La durée du traitement est d'au moins 14 jours.

Les examens d'imagerie doivent éventuellement être vérifiés à distance de l'accouchement.

5.5.7 Abcès du rein

C'est une complication plus rare qu'autrefois, dont le diagnostic, parfois suspecté par l'échographie, est essentiellement fait par tomodensitométrie. Il peut être intrarénal ou périrénal. Le traitement est dans la plupart des cas médical. Le drainage de l'abcès par voie percutanée sous repérage échographique, ou mieux tomodensitométrique, permet souvent d'éviter le drainage chirurgical.

Bibliographie

Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adultes, Afssaps, juin 2008.

Hypertension artérielle de l'adulte

Hypertension

6

Olivier Kourilsky[a, b], *Alain Kanfer*[c]
[a]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France,
[b]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris, France,
[c]Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020, Paris, France
mail : auka@wanadoo.fr, alain.kanfer@noos.fr

Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) permanente est définie par des valeurs de pression artérielle supérieures à 140/90 mmHg. Elle affecte environ 20 % de la population, âges et sexes confondus, dans les pays occidentaux développés. Sa prévalence est plus grande chez les hommes que chez les femmes ; elle augmente avec l'âge. Une HTA systolique isolée ou systolo-diastolique est présente chez 40 à 50 % des sujets de plus de 65 ans. L'HTA est responsable d'une morbidité et d'une mortalité cardiovasculaire et rénale considérable : accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale par néphroangiosclérose ou aggravation d'une néphropathie préexistante. Dans une large étude américaine, le risque d'insuffisance rénale terminale était, par comparaison avec les sujets non hypertendus, multiplié par 3 à 6 en cas d'HTA légère ou modérée (140–179/90–109 mmHg), et multiplié par 10 à 20 en cas d'HTA sévère (≥ 180/110 mmHg). Dans 85 à 90 % des cas, l'HTA est dite essentielle, une cause décelable étant présente chez 10 à 15 % des patients. En présence d'un sujet hypertendu, on se propose : (1) de confirmer l'HTA ; (2) d'estimer son retentissement (ses conséquences viscérales) ; (3) de déceler les facteurs de risque ; (4) de rechercher si les premiers examens le suggèrent une éventuelle cause vasculaire, rénale ou surrénale d'HTA ; (5) d'individualiser au mieux le traitement et le suivi thérapeutique. L'HTA maligne associant des valeurs très élevées de pression artérielle et des atteintes viscérales majeures, oculaires, cérébrales, cardiaques, rénales (néphroangiosclérose maligne), est un syndrome rare et grave, menaçant pour la vie, à traiter d'urgence en service hospitalier spécialisé.

Mots clés : Hypertension essentielle ; Hypertensions secondaires ; Néphroangiosclérose

Abstract

Permanent hypertension is defined by a blood pressure above 140/90 mmHg. In western countries, it affects about 20% of the population, regardless of age or sex. The prevalence is higher in men and rises with age. Isolated systolic, or systolo-diastolic hypertension is found in 40 to 50% of individuals over 65 years. Hypertension is responsible for considerable cardiovascular and renal morbidity: strokes, heart failure, nephroangiosclerosis with chronic renal failure or worsening of preexistent nephropathy. In a large

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00006-7

American survey, compared to normotensive subjects, the risk of terminal renal failure was 3- to 6-fold higher in moderate hypertension (140–179/90–109 mmHg) and 10- to 20-fold higher in severe hypertension (≥ 180/110 mmHg). In 85 to 90% of cases, no cause is found and the hypertension is considered essential. In a hypertensive person, the objectives are: (1) to confirm the diagnosis; (2) to look for visceral damages secondary to hypertension; (3) to detect risk factors; (4) if indicated, to look for a possible vascular, renal of adrenal cause of hypertension; (5) to order on an individual basis the optimal treatment and the patient follow-up. Malignant hypertension is a rare syndrome defined as the association of very high blood pressure (often > 190–120 mmHg) and hemorrhagic, exsudative and edematous retinopathy. Other acute visceral lesions, possibly threatening life, are usually present, i.e.: coronaropathy and heart failure; hypertensive encephalopathy with cerebral edema or stroke (hemorrhagic or ischemic); progressive or acute renal failure due to malignant nephrosclerosis. Patients with malignant hypertension should be hospitalized without delay and treated with antihypertensive drugs and supportive therapy in a specialized intensive care unit.

Keywords: Essential hypertension; Underlying causes; Nephroangiosclerosis

6.1 Quelques données sur la pathogénie de l'hypertension artérielle (HTA)

La pression artérielle est le produit du débit cardiaque par les résistances périphériques ; le débit cardiaque lui-même est en partie dépendant de la volémie, par l'intermédiaire du retour veineux. Chez la majorité des patients hypertendus, le débit cardiaque est normal, sauf chez des sujets jeunes hypertendus récents, où il est augmenté, alors que les résistances périphériques sont élevées. Les mécanismes de l'HTA essentielle restent imparfaitement connus. C'est une affection multifactorielle, faisant intervenir l'hérédité, l'origine ethnique ou géographique, la corpulence et l'âge.

De nombreux travaux ont établi que l'HTA, au moins chez une proportion élevée des patients, était caractérisée par la modification des relations normales existant entre divers facteurs impliqués dans les régulations de la vasoactivité, du métabolisme du sodium et des sécrétions hormonales.

6.1.1 Trouble latent de l'excrétion rénale du sodium

Un rôle essentiel du rein dans la pathogénie de l'HTA essentielle est suggéré par de nombreuses données expérimentales compatibles avec certaines caractéristiques de l'HTA humaine. Chez le sujet non hypertendu, l'augmentation des apports sodés n'entraîne qu'une augmentation discrète et transitoire de la pression artérielle, responsable d'une augmentation de la natriurèse qui contribue au rétablissement de chiffres normaux de pression artérielle. Ce rétrocontrôle définit le phénomène appelé natriurèse de pression. Quand, chroniquement, le niveau des apports sodés alimentaires est élevé, par exemple 150 à 200 mmol/24 h (correspondant à 9–12 g de NaCl) dans les sociétés industrialisées, la natriurèse est adaptée sans élévation de la pression artérielle chez la majorité des individus. L'HTA essentielle serait caractérisée fondamentalement par

un défaut d'excrétion du sodium par le rein, avec modification de la courbe définissant la relation pression artérielle–natriurèse. Le ou les mécanismes du trouble de l'excrétion de sodium sont incomplètement connus. Dans cette conception, l'élévation chronique de la pression artérielle est considérée comme un phénomène compensateur du trouble rénal, constituant le « prix à payer » pour assurer l'homéostasie du sodium.

6.1.2 Modifications des systèmes hormonaux

Les systèmes hormonaux sont des éléments majeurs de régulation des résistances périphériques et du métabolisme du sodium : système rénine-angiotensine-aldostérone circulant et tissulaire, catécholamines, facteur natriurétique auriculaire, monoxyde d'azote (NO), endothéline, prostaglandines. Des modifications pathologiques des relations entre ces divers facteurs, qui ne seront pas détaillées ici, ont été mises en évidence dans l'HTA essentielle (par exemple, la réninémie ou l'aldostéronémie peuvent être trop élevées pour une volémie donnée chez certains patients, comparativement aux témoins non hypertendus).

6.1.3 Déterminants héréditaires ou constitutionnels de la pression artérielle

Le rôle de l'hérédité dans la genèse de l'HTA est indiscutable. On n'en connaît pas précisément les déterminants. Il est vraisemblable, mais non démontré, qu'interviennent, et interagissent, les polymorphismes géniques de molécules impliquées dans la régulation des résistances périphériques ou du métabolisme du sodium : angiotensinogène, enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), récepteur de l'angiotensine II, aldostérone-synthase, adducine. Ces polymorphismes peuvent également intervenir dans la réponse aux traitements antihypertenseurs. Leur détermination relève du domaine de la recherche, non de la pratique clinique courante.

Plusieurs études chez l'homme ont montré que chez les adultes hypertendus essentiels le nombre de néphrons était en moyenne inférieur au nombre de néphrons d'un sujet sain non hypertendu, confirmant les données obtenues chez l'animal ; il est possible que cette réduction soit corrélée avec un poids de naissance anormalement bas. Cette diminution du nombre d'unités fonctionnelles rénales serait l'un des facteurs du trouble de l'excrétion du sodium décrit ci-dessus.

6.1.4 Identification de divers types d'hypertension artérielle essentielle

Selon les mécanismes prioritairement (mais non exclusivement) impliqués, on distingue plusieurs types d'HTA essentielle : HTA sensible au sodium, définie par la baisse significative des chiffres de pression artérielle avec la diminution de l'apport alimentaire de sodium, fréquente chez le sujet âgé, l'obèse, le diabétique ; HTA à rénine élevée ou à rénine basse, cette dernière forme étant plus fréquente chez le sujet noir que chez le caucasien ; HTA hypersympathicotonique/tachycardique fréquente chez l'hypertendu jeune. En pratique clinique courante, ces mécanismes et leurs

déterminants génétiques ne font pas l'objet d'investigations spécifiques, sauf le dosage de la réninémie et de l'aldostéronémie dans certaines HTA résistantes au traitement.

6.2 Affirmation du diagnostic d'hypertension artérielle

La pression artérielle est habituellement obtenue par tensiomètre électronique avec brassard adapté à la taille du bras ; par exemple l'emploi d'un grand brassard est nécessaire pour les sujets obèses, un brassard trop petit indiquant des chiffres faussement élevés et un diagnostic abusif d'HTA. La pression artérielle systolique correspond à l'apparition auscultatoire des bruits de Korotkow, la pression diastolique à leur disparition. La mesure est faite aux deux bras lors de la première consultation. Le pouls doit être mesuré systématiquement. L'HTA est définie par une pression systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression diastolique supérieure à 90 mmHg, après quelques minutes de repos assis ou allongé, en consultation, à 3 reprises. Le diagnostic d'HTA est certain dès la première consultation si :

- des chiffres élevés ont été notés antérieurement ;
- les chiffres sont supérieurs ou égaux à 180/110 mmHg ;
- des signes fonctionnels d'atteinte viscérale, cardiaque, cérébrale, oculaire, sont présents.

Une ou deux mesures supplémentaires de la pression artérielle lors de consultations ultérieures, à 2 ou 3 mois d'intervalle, sont recommandées, dans les autres cas, pour confirmer le diagnostic d'HTA. Si les chiffres sont « limites » ou variables, ou si on soupçonne un « effet blouse blanche », on a recours soit à l'automesure de la pression artérielle par le patient, soit à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) par Holter tensionnel, faite un jour d'activité habituelle. La limite supérieure des chiffres de pression artérielle est de 135/85 mmHg en automesure à domicile, comme par MAPA chez un sujet ayant son activité quotidienne habituelle. La MAPA affirme l'existence de l'HTA quand la moyenne des chiffres enregistrés sur 24 heures est supérieure à ces valeurs. Elle permet en outre de savoir si la pression artérielle s'abaisse pendant la nuit (normalement de 10 à 15 mmHg). Elle permet enfin de dépister une hypertension masquée (pression artérielle normale au cabinet, élevée en dehors), aux conséquences tout aussi graves.

6.3 Examen du sujet hypertendu ; estimation du retentissement cardiaque, rétinien, neurologique, rénal de l'hypertension artérielle ; enquête étiologique initiale (Encadré 6.1)

6.3.1 Estimation des conséquences viscérales de l'hypertension artérielle

C'est une étape indispensable de l'examen d'un hypertendu.

Encadré 6.1 Examen clinique et examens complémentaires d'un sujet hypertendu

Anamnèse personnelle : date de découverte de l'HTA (se référer aux mesures antérieures) ; antécédents familiaux ; recherche de prise de médicaments (ou autres substances) potentiellement hypertenseurs : estroprogestatifs, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, vasoconstricteurs rhinopharyngés, antimigraineux, anorexigènes, réglisse ou dérivés ; antécédents de céphalées, de dyspnée, de crises sudorales.
Examen clinique : pesée ; examen cardiaque, neurologique ; palpation/auscultation des pouls et des lombes.
Électrocardiogramme.
Ionogramme plasmatique, avec kaliémie et bicarbonatémie.
Créatininémie ; estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG*).
Recherche de protéinurie, d'hématurie.
Glycémie. Cholestérolémie (HDL, LDL).
Si HTA avec facteurs de risque, ou associée au diabète :

- examen du fond d'œil ;
- dosage de la microalbuminurie ;
- échocardiographie.

L'estimation de l'apport alimentaire de sodium est utile : mesure de la natriurèse des 24 heures, ou du rapport Na/créatininurie (mmol) d'un échantillon (≅ 10 pour un régime alimentaire habituel).

* eDFG, mL/min = [140 – âge (ans)] × poids (kg)/créatininémie (µmol/L) (× 1,23 pour un homme) ; ou : eDFG établi selon la formule MDRD.

Des signes fonctionnels cardiaques (douleurs, dyspnée), des signes ECG d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'ischémie font pratiquer un cliché thoracique et une échocardiographie. La maladie cardiaque hypertensive se traduit initialement par l'hypertrophie du ventricule gauche avec trouble diastolique de relaxation ventriculaire ; dans les formes sévères ou anciennes d'HTA, la fonction systolique ventriculaire gauche est altérée : pourcentage de raccourcissement inférieur à 30 %, fraction d'éjection inférieure à 50 %.

L'examen du fond d'œil n'est pas systématique, mais il est indiqué devant des chiffres tensionnels élevés supérieurs ou égaux à 180/110 mmHg et/ou des signes visuels et/ou la présence d'une rétinopathie hémorragique et exsudative, qui conduit à faire pratiquer également une angiographie rétinienne.

Des antécédents ou des séquelles d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire peuvent être présents, l'examen neurologique étant complété si nécessaire par une IRM cérébrale.

L'atteinte rénale ou néphroangiosclérose est révélée par une protéinurie et une insuffisance rénale de gravité variable. En l'absence de protéinurie, on peut mettre en évidence une microalbuminurie (30–300 mg/24 h, normale < 30 mg/24 h ou 2,5 mg/mmol de créatinine urinaire). La microalbuminurie non seulement reflète

la néphroangiosclérose latente, mais est aussi un marqueur du risque vasculaire en particulier coronarien, une valeur élevée pouvant influencer le choix du médicament antihypertenseur. La néphroangiosclérose est décrite en détail ci-dessous.

6.3.2 Néphropathie hypertensive ou néphroangiosclérose

La néphroangiosclérose de l'HTA « habituelle » (non maligne), parfois dite « bénigne », est malgré son nom susceptible d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse. Elle est considérée comme responsable d'environ 20 % des insuffisances rénales terminales traitées par dialyse dans la plupart des pays européens. Ce chiffre est incertain en raison des imprécisions du diagnostic (voir ci-dessous), et des incertitudes sur la proportion des patients hypertendus essentiels qui deviennent protéinuriques ou insuffisants rénaux du fait même de l'hypertension. Sur ces points, les travaux cités ci-après ont concerné un grand nombre de patients. Chez des hypertendus non traités, une étude de 1955 avait estimé à 42 % la proportion d'hypertendus devenant protéinuriques, et à 18 % la proportion de ceux devenant insuffisants rénaux. Dans trois études, en 1997, 2000 et 2001, les prévalences de la microalbuminurie chez plusieurs centaines d'hypertendus non traités ont été évaluées à 7, 10 et 17 % respectivement. Les résultats d'une étude de 1994, portant sur environ 12 000 patients américains hypertendus traités pendant 15 ans ont été les suivants :

- la prévalence de l'insuffisance rénale terminale était de 2 % ;
- il existait une corrélation directe hautement significative entre la créatininémie et la pression artérielle systolique ;
- comparativement aux patients ayant une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 165 mmHg, le risque de devenir insuffisant rénal était multiplié par environ deux pour une valeur comprise entre 165 et 179 mmHg, et par environ 4,5 pour une valeur supérieure à 180 mmHg ;
- le bénéfice rénal d'une thérapeutique antihypertensive efficace sur l'évolution de la néphropathie (présomptivement une néphroangiosclérose) était confirmé par la diminution d'environ 60 % du risque d'insuffisance rénale terminale chez les sujets dont la pression artérielle systolique s'était abaissée sous traitement de plus de 20 mmHg, comparativement aux hypertendus dont les valeurs n'avaient pas ou avaient peu varié sous traitement.

6.3.2.1 Description anatomique

La néphroangiosclérose comporte des lésions artériolaires et des petites artères, interlobaires et interlobulaires. La lésion artériolaire (artériosclérose) est caractérisée par l'épaississement diffus hyalin de sa paroi. La substance hyaline correspond au dépôt intrapariétal de protéines plasmatiques : immunoglobulines, composants du complément, dérivés du fibrinogène. Les lésions des artères interlobaires ou interlobulaires comprennent un épaississement hyalin de l'intima avec multiplication des lames élastiques et épaississement modéré de la média. Les lésions aboutissent au rétrécissement des lumières artériolaires et artérielles. Elles sont associées à des lésions des autres éléments structurels du parenchyme rénal, consécutives à l'ischémie chronique, et qui sont d'autant plus marquées que l'HTA est plus ancienne. Les floculus glomérulaires sont rétractés vers le hile, avec agrandissement de l'espace urinaire, parfois comblé

en partie par une fibrose faite de collagène. Le tissu interstitiel comporte des bandes fibreuses. Les tubules peuvent avoir un épithélium atrophique, avec épaississement de la membrane basale. À un stade avancé de la néphroangiosclérose, l'atteinte de tous les éléments du parenchyme rénal peut rendre le diagnostic histologique difficile : la présence de glomérules ischémiques a une bonne valeur diagnostique. L'ensemble de ces lésions peut être reproduit chez l'animal de laboratoire rendu hypertendu.

6.3.2.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la néphroangiosclérose est mal connue. De nombreuses données expérimentales et quelques données humaines suggèrent que sont en cause :

- la vasoconstriction de l'artériole afférente avec ischémie et rétraction glomérulaire d'une part ;
- la transmission au floculus glomérulaire de l'élévation de pression artérielle systémique avec hyperfiltration, lésions des cellules endothéliales et de la membrane basale et hyperperméabilité capillaire, d'autre part.

Les rôles respectifs de ces deux phénomènes restent indéterminés. Des facteurs génétiques sont probablement en cause pour expliquer la prédisposition de certains patients ou de certains groupes ethniques à cette complication de l'HTA (par exemple les Noirs américains). Le polymorphisme génique et la production excessive de molécules impliquées dans les phénomènes vasoactifs ou la constitution de la fibrose, comme l'ECA, l'angiotensinogène, l'endothéline, l'aldostérone et l'aldostérone-synthase, pourraient être en cause.

6.3.2.3 Signes biocliniques, diagnostic

Les signes rénaux diversement associés de la néphroangiosclérose bénigne sont :

- une protéinurie, faite essentiellement d'albumine, d'abondance variable, parfois microalbuminurie souvent de l'ordre de 0,5 à 1,5 g/24 h, rarement supérieure à 2 g/24 h ;
- une hématurie microscopique inconstante, modérée ;
- une insuffisance rénale chronique avec créatininémie le plus souvent modérément élevée, de l'ordre de 150 à 200 µmol/L au moment du diagnostic, parfois révélée seulement au stade terminal de l'urémie chez des patients non suivis.

Les reins sont de taille normale ou légèrement diminuée.
Le diagnostic est fait :

- souvent sur les données anamnestiques et biocliniques, si l'HTA a précédé de plusieurs années l'atteinte rénale patente, et apparaît comme la seule cause décelable de néphropathie (absence d'éléments en faveur d'une néphropathie glomérulaire ou interstitielle) ;
- chez un nombre relativement restreint de patients par l'examen anatomopathologique, la biopsie rénale étant indiquée devant une insuffisance rénale chronique mal expliquée chez un hypertendu, avec tableau bioclinique de signification incertaine.

Les difficultés et les imprécisions du diagnostic de néphroangiosclérose bénigne, diagnostic plus souvent de probabilité que de certitude, sont dues à l'absence de critères cliniques strictement définis et communément acceptés, et à la relative rareté des données anatomopathologiques, la biopsie rénale n'étant faite que chez une faible proportion des patients.

6.3.2.4 Spécificité du traitement de la néphroangiosclérose

Le traitement se résume à celui de l'HTA, dont les effets évolutifs bénéfiques ont été soulignés plus haut ; présumée ou affirmée, la néphroangiosclérose conduit à prescrire en première intention un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste de l'angiotensine en raison de leur effet néphroprotecteur, antiprotéinurique.

6.4 Dépistage des facteurs de risque vasculaire chez le sujet hypertendu

L'HTA constitue en elle-même un facteur de risque vasculaire majeur. Le risque est :

- mieux corrélé avec la pression systolique qu'avec la pression diastolique ;
- corrélé positivement avec la pression pulsée, définie par la différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique ;
- particulièrement élevé quand la baisse nocturne de la pression artérielle est absente ou insuffisante.

L'HTA favorise l'athérosclérose. Comparativement aux personnes normotendues, elle multiplie par environ 4 le risque d'accident vasculaire cérébral, et par 2 à 3 le risque d'infarctus du myocarde. Elle est avec l'insuffisance coronarienne l'une des deux causes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque. Souvent associés à l'hypertension, plusieurs facteurs, à estimer systématiquement, augmentent le risque d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral chez l'hypertendu (Encadré 6.2). Le risque cardiovasculaire a fait l'objet d'une classification (Tableau 6.1). Un régime restreint en potassium apparaît comme un facteur favorisant l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le patient hypertendu essentiel (Figure 6.1). Le rôle de l'élévation de la réninémie dans le risque vasculaire reste controversé.

Encadré 6.2 Facteurs de risques cardiovasculaires dans l'hypertension artérielle essentielle

Âge : homme : supérieur à 45 ans, femme : supérieur à 55 ans.
Obésité.
Style de vie, alimentation : sédentarité, tabagisme, alcoolisme, régime restreint en potassium.
Diabète sucré.
Hypercholestérolémie, LDLémie supérieure à 4,9 mmol/L, HDLémie inférieure à 0,9 mmol/L.
Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 h ou > 3 mg/mmol de créatinine).
Augmentation de la pression pulsée.
Absence de chute nocturne de la pression artérielle.

Tableau 6.1 Estimation du risque cardiovasculaire (CV) dans l'hypertension artérielle (HTA). D'après l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2000

Facteurs de risque associés à l'HTA*	Grade de l'HTA (mmHg)		
	1 : légère 140–159/90–99	2 : modérée 160–179/100–109	3 : sévère ≥ 180/110
Groupe A : aucun	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
Groupe B : 1 à 2	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
Groupe C : ≥ 3, autre maladie CV, diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

* Voir Encadré 6.2 de ce chapitre.

Finalement, on conclut au diagnostic :

- soit d'HTA peu sévère ou modérément sévère, normokaliémique, sans atteinte viscérale décelable, avec chiffres tensionnels inférieurs à 180/110 mmHg. C'est la situation la plus fréquente : il n'est alors pas indiqué de poursuivre l'investigation plus loin que celle recommandée à titre systématique par l'OMS ;
- soit d'HTA particulière par son degré (≥ 180/110 mmHg), son apparition récente, et/ou les signes cliniques ou biologiques associés, et/ou la présence de complications viscérales diversement associées (cardiaques, rétiniennes, rénales, neurologiques), et/ou sa résistance à une bi- ou à une trithérapie.

Dans le second cas, il est justifié de rechercher des éléments d'orientation vers une cause d'HTA secondaire.

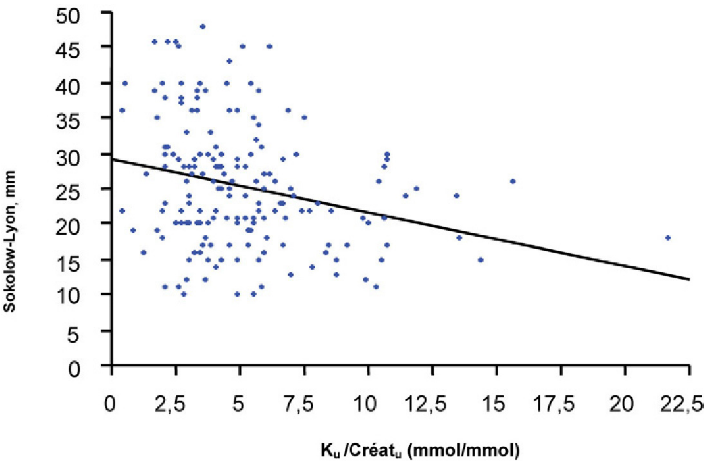


Figure 6.1 Relation négative entre le régime alimentaire en potassium reflété par l'excrétion urinaire de potassium, exprimé par le rapport potassium/créatinine (K_u/créat$_u$) et la masse ventriculaire gauche électrocardiographique, exprimée par l'indice de Sokolow-Lyon, chez 170 sujets hypertendus (hôpital de jour de médecine, hôpital Tenon, Paris) (rho = –0,26, $p < 0{,}001$).

6.5 Causes d'hypertension artérielle secondaire

Les principales causes d'HTA secondaire et leurs signes sont indiqués dans le Tableau 6.2. Les causes les plus fréquentes sont : les sténoses de l'artère rénale qui sont traitées plus en détail dans le chapitre « Néphropathies vasculaires » ; les néphropathies ; les hyperaldostéronismes primaires ; des médicaments. L'investigation hormonale d'une HTA exige l'arrêt des traitements par diurétiques, bêtabloquants (sauf en cas de coronaropathie), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pendant deux semaines au mieux, qu'on peut remplacer par un anticalcique ou un antihypertenseur central. Quelques points sont soulignés ci-après.

Presque toutes les *néphropathies*, acquises ou héréditaires, quelle que soit la structure atteinte de façon prédominante peuvent entraîner une HTA souvent révélatrice, de mécanisme variable : hypervolémie, hyperréninémie, hypercatécholaminémie peuvent être responsables isolément ou conjointement de l'élévation de la pression artérielle des néphropathies. Celles-ci sont suspectées par l'anamnèse et l'existence d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une élévation de la créatininémie ayant préexisté à l'HTA. Ces signes conduisent à faire pratiquer une échographie rénale complétée en cas d'anomalie morphologique par d'autres méthodes d'imagerie (scanner rénal, uro-IRM). Ces examens peuvent révéler un petit rein unilatéral d'hypoplasie congénitale ou de néphrite interstitielle d'origine urologique, dont il est difficile d'établir la responsabilité dans la genèse de l'HTA : un dosage comparatif de rénine dans les veines

Tableau 6.2 Principales causes d'hypertension artérielle (HTA) secondaire et moyens de leur dépistage

Cause d'HTA	Éléments de dépistage
Sténose artérielle rénale	Dans le chapitre « Néphropathies vasculaires »
Hyperaldostéronisme primaire (HAP) (adénome de Conn, hyperplasie bilatérale des surrénales, HAP « idiopathique »)	Kaliémie $<$ 3,6 mmol/L Réninémie ↓, aldostéronémie ↑ Rapport aldostéronémie/réninémie ↑↑ Imagerie surrénalienne : TDM, IRM
Néphropathies parenchymateuses	Protéinurie $>$ 1 g/24 h, hématurie, créatininémie ↑, préexistantes à l'HTA
Phéochromocytome	HTA paroxystique, sueurs, glycémie ↑ Crise déclenchée par β-bloquants (Nor)métanéphrines urinaires ↑ Imagerie surrénalienne TDM, IRM
Coarctation de l'aorte	Pouls fémoraux ↓ Pression artérielle des jambes ↓ Échocardiographie
Médicaments	Estroprogestatifs, vasoconstricteurs, antiangiogéniques

rénales et une étude isotopique de la fonction de chaque rénine ne sont envisagés que dans les situations exceptionnelles où on envisage une néphrectomie devant une HTA sévère résistante au traitement. Le diagnostic différentiel entre néphropathie responsable de l'HTA et néphroangiosclérose conséquence de l'HTA est difficile, surtout au stade d'insuffisance rénale chronique La ponction-biopsie rénale peut permettre le diagnostic quand elle est faite à un stade précoce de la maladie (créatininémie < 200 μmol/L), sur des reins de taille normale, après correction de l'HTA.

Le signe majeur de l'*hyperaldostéronisme primaire* est l'hypokaliémie inférieure ou égale à 3,6 mmol/L mesurée après au moins 7 jours d'arrêt d'un traitement diurétique, avec kaliurèse supérieure à 0,5 mmol/kg/24 h et indice de sécrétion tubulaire de potassium (GTTK) supérieur à 7 (voir chapitre 17, sous-chapitre « Troubles de la kaliémie »), alcalose métabolique et parfois hypernatrémie modérée. On détecte de plus en plus souvent des formes normokaliémiques de l'affection, suspectées sur les caractères cliniques de l'HTA : résistante au traitement, récente, chez un sujet jeune ou d'âge moyen. Le dosage d'aldostérone et de cortisol, avec comparaison de leur rapport dans les veines surrénaliennes droite et gauche après cathétérisme sélectif réalisé par une équipe expérimentée, est indiqué quand un adénome de Conn est suspecté si les données de l'imagerie surrénalienne ne sont pas concluantes.

Certains *phéochromocytomes* sont de localisation extrasurrénalienne : si les dosages hormonaux sont évocateurs et l'imagerie surrénalienne normale, la recherche de la tumeur doit être menée à son terme en raison de la possibilité d'une forme histologiquement maligne de la maladie, et de crises hypertensives graves. Diverses techniques d'imagerie intra-abdominale ou intrathoracique, et la scintigraphie au MIBG sont indiquées.

6.6 Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Le présent paragraphe se veut le plus objectif possible en se fondant sur les données récentes de larges essais et sur les recommandations d'organismes officiels. Il est cependant inévitable qu'une part d'opinions subjectives apparaisse dans notre texte.

6.6.1 But et résultats

Le but du traitement est de diminuer le risque vasculaire et vasculorénal en ramenant les chiffres de pression artérielle inférieurs à 140/90 mmHg. Les chiffres à obtenir sont plus bas chez le diabétique (130/80 mmHg) ; chez l'insuffisant rénal chronique la valeur souhaitable est de 130/80 mmHg. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à obtenir des valeurs plus basses de pression artérielle chez les sujets protéinuriques et chez les sujets diabétiques.

Le risque vasculaire décroît parallèlement à la pression artérielle.

Les résultats du traitement de l'HTA ont été analysés à partir des données d'essais randomisés incluant plusieurs milliers de patients, comparant traitement contre placebo, ou traitements entre eux, ou traitement « intensif » contre traitement moins intensif. L'effet bénéfique du traitement sur l'incidence des accidents cardiovasculaires mortels ou non mortels est démontré ; par exemple, chez les hypertendus de plus de

60 ans, le traitement de l'hypertension diminue de 40 % globalement (de 70 % chez les diabétiques) l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, et de 30 % globalement (de 60 % chez les diabétiques) les accidents cardiaques : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque. L'effet du traitement antihypertenseur sur l'incidence de la néphroangiosclérose n'est pas établi avec autant de précision, mais il est certain qu'il ralentit ou arrête sa progression vers l'insuffisance rénale (comme la progression d'autres néphropathies, voir chapitre « Insuffisance rénale chronique »).

Il est important de souligner que dans les pays industriels développés, seule une minorité des sujets hypertendus sont traités. Dans une enquête de la Société française d'hypertension artérielle, portant sur 30 000 salariés, la proportion des sujets traités parmi les hypertendus était d'environ 40 % ; de plus, la pression artérielle n'était redevenue normale que chez environ 50 % des femmes et chez 35 % des hommes traités.

6.6.2 Indications du traitement

Elles dépendent des valeurs de la pression artérielle et de l'évaluation du risque vasculaire.

En cas de risque faible, un traitement non médicamenteux est indiqué : modification du régime alimentaire, au mieux avec la collaboration d'une diététicienne : réduction de l'apport calorique, réduction de l'apport sodé vers 80 à 100 mmol/24 h correspondant approximativement à 5 à 6 g de NaCl, le régime habituel étant souvent en France de l'ordre de 200 mmol/24 h, augmentation du contenu de l'alimentation en potassium (par exemple par la prise de fruits et de légumes) ; perte de poids, exercice physique modéré. Le sujet est revu après 6 mois. En cas de risque élevé, le traitement médicamenteux est institué d'emblée.

En cas de risque moyen, la recommandation est d'instituer un traitement non pharmacologique pendant 6 mois ou 3 mois chez le patient âgé de 65 ans ou plus, et de ne prescrire un médicament antihypertenseur qu'en cas d'échec. Les indications de la Société britannique d'hypertension sont plus larges parce qu'elles recommandent l'institution d'un traitement médicamenteux dès que les chiffres de pression artérielle systolique sont supérieurs ou égaux à 160 mmHg et/ou ceux de la pression diastolique supérieurs ou égaux à 100 mmHg, indépendamment de l'existence, ou non, de facteurs de risque vasculaires surajoutés.

6.6.3 Choix du médicament

6.6.3.1 Monothérapie

La prescription d'un médicament d'une des cinq classes médicamenteuses suivantes est généralement recommandée en première intention : bêtabloquants ; diurétiques ; anticalciques de durée d'action longue ; IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Les antihypertenseurs centraux (alpha-méthyldopa, rilménidine), ou les alphabloquants (prasozine, urapidil) sont recommandés en deuxième intention. Il en est de même pour la classe toute récente des inhibiteurs de la rénine (aliskiren). Le minoxidil, puissant vasodilatateur périphérique, est réservé aux formes d'hypertension résistantes aux autres traitements à cause de ses effets secondaires (hirsutisme, rétention hydrosodée, œdèmes).

6.6.3.2 Bithérapie d'emblée

La prescription comme traitement initial de l'HTA d'association de deux médicaments de classe différente à faible posologie (par exemple diurétique–bêtabloquant) est défendue par certaines équipes. Il s'agit d'une part de mettre à profit les effets antihypertenseurs additifs des deux médicaments et, d'autre part, de diminuer les effets indésirables de chacun d'entre eux.

6.6.4 Individualisation du traitement

Certaines affections ou certains facteurs de risque associés à l'hypertension orientent, ou même déterminent, le choix du médicament (Tableau 6.3).

En dehors de ces situations (fréquentes), le choix du médicament initial est affaire d'expérience personnelle ou de conviction, toutes les classes médicamenteuses citées ayant fait la preuve de leur efficacité.

Tableau 6.3 Choix du traitement de première intention selon les particularités (affections associées, facteurs de risque) de l'hypertension artérielle

Médicaments	*Indications*
IEC ou *ARA II*	Diabète (plutôt IEC dans le diabète de type 1, ARA II dans le type 2). Obésité Atteintes viscérales : néphroangiosclérose, dysfonction ventriculaire gauche, rétinopathie *Contre-indications* Déshydratation extracellulaire. Grossesse
Diurétiques (thiazidique, de l'anse, antikaliurétiques, associations)	*Indications* Sujets noirs. Sujets âgés Régime riche en sodium ($>$ 200 mmol/24 h ou Na/créatinine urinaire $>$ 20) HTA essentielle à rénine basse *Contre-indications* eDFG $<$ 40 mL/min/1,73 m^2 pour les antikaliurétiques
Bêtabloquants	*Indications* Sujets jeunes anxieux, tachycardes Coronaropathie Céphalées, migraines *Contre-indications* Bloc cardiaque artérite Asthme, bronchopathie obstructive
Anticalciques de longue durée d'action	*Indications* Sujets noirs. Sujets âgés

Ces indications sont fondées en partie sur des données établies et en partie sur l'opinion des auteurs. Dans l'HTA essentielle non compliquée du sujet d'âge moyen, un médicament de l'une ou l'autre de ces 5 classes thérapeutiques peut être prescrit, en l'absence de données mettant clairement en évidence l'avantage d'une classe thérapeutique sur une autre.

Dans l'opinion des auteurs, les IEC ou les ARA II peuvent souvent être recommandés en première intention chez l'adulte caucasien d'âge moyen ayant une hypertension essentielle non compliquée, en raison :

- de leur effet préventif probablement plus net sur la survenue de complications cardiovasculaires et rénales que celui d'autres antihypertenseurs ;
- de la relative rareté de leurs effets indésirables (essentiellement les insuffisances rénales fonctionnelles dans des situations d'hypoperfusion rénale ; la toux avec les IEC).

La prescription d'un diurétique dans l'hypertension essentielle est soumise à quelques recommandations : posologie faible, par exemple 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, ou 20 mg de furosémide ; prescription, sauf chez un patient traité par IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, d'une association incluant un antikaliurétique (spironolactone, amiloride ou triamtérène), prévenant la survenue d'une hypokaliémie. La spironolactone aurait de plus un effet myocardique favorable, antifibrosant et tonicardiaque, et semble utile dans certaines hypertensions résistantes. La surveillance d'un traitement diurétique implique la réalisation d'un ionogramme plasmatique, et le dosage de la créatininémie et de la protidémie après une semaine environ ; une hémoconcentration modérée avec protidémie de l'ordre de 75 à 78 g/L est présente chez la majorité des patients et ne doit pas en tant que telle conduire à modifier le traitement.

6.6.5 Suivi de l'effet thérapeutique ; éventualité et définition de la résistance au traitement

Le sujet hypertendu est revu après 6 semaines environ. Si les valeurs de pression artérielle restent élevées, on doit d'abord chercher à s'assurer que le traitement a été pris régulièrement : la non-observance est fréquente et rarement admise.

La recommandation habituelle en cas de monothérapie non diurétique inefficace est d'adjoindre au traitement un diurétique. Cependant l'association IEC ou ARA II–inhibiteur calcique paraît supérieure en termes de protection cardiovasculaire. L'association de deux classes médicamenteuses a souvent un effet additif. L'association IEC–ARA II (ou IEC–aliskiren) n'est en revanche pas recommandée.

L'évaluation des éventuelles modifications thérapeutiques doit être appréciée au bout de quatre semaines. L'automesure doit être encouragée pour le suivi de l'HTA (règles des 3 mesures, matin et soir, 3 jours de suite).

Une HTA ne peut être considérée comme résistante au traitement que si ce dernier comporte trois principes actifs incluant un diurétique. De nombreuses préparations commerciales associent diverses molécules (IEC, ARA II, diurétiques, anticalciques) à des doses variées, permettant d'améliorer l'observance du traitement.

Plusieurs auteurs ont souligné les différences, peut-être génétiquement déterminées, de réponse des sujets hypertendus essentiels à différentes classes de médicaments (en l'absence des indications spécifiques citées ci-dessus) : ils suggèrent de changer de monothérapie plutôt que d'adjoindre un second antihypertenseur. Le changement de médicament est également indiqué en cas d'effet indésirable mal toléré et durable.

En pratique l'obtention de chiffres inférieurs à 140/90 mmHg impose souvent la prescription de deux ou trois médicaments. Certains hypertendus (en particulier

diabétiques ou insuffisants rénaux) doivent être traités par quatre ou cinq médicaments pour obtenir des chiffres proches de 140/90 mmHg. De tels traitements peuvent augmenter la probabilité d'effets indésirables, sources de non-observance alors que ce sont ces patients qui bénéficient le plus d'un bon contrôle tensionnel. Une collaboration renforcée entre spécialistes hospitaliers et médecins traitants devrait aider à réduire la trop grande proportion de patients dont l'hypertension persiste sous traitement, ou n'est pas traitée.

Récemment des HTA résistantes avérées ont pu être traitées efficacement par dénervation rénale non chirurgicale au moyen de radiofréquence délivrée par cathéter endoartériel. La faisabilité et les indications de cette technique restent à évaluer.

6.7 Hypertension artérielle maligne et néphroangiosclérose maligne

6.7.1 Circonstances de découverte, signes biocliniques

L'HTA maligne est définie par l'association d'une pression artérielle élevée d'installation rapide avec systolique supérieure ou égale à 190 mmHg et diastolique supérieure ou égale à 120 mmHg, et d'une rétinopathie hypertensive majeure, à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle, avec à l'examen du fond d'œil hémorragies, exsudats, nodules « cotonneux » et souvent œdème papillaire. Les autres atteintes viscérales aiguës, diversement associées, sont :

- l'atteinte myocardique avec coronaropathie et/ou insuffisance ventriculaire gauche ;
- l'atteinte cérébrale : encéphalopathie hypertensive par œdème cérébral avec céphalées, vomissements, convulsions et au maximum coma ; accident vasculaire hémorragique ou ischémique ;
- l'atteinte rénale réalisant la néphroangiosclérose maligne (Encadré 6.3).

L'HTA peut être maligne d'emblée ou compliquer une HTA ancienne. L'HTA maligne doit être distinguée de l'HTA à valeurs élevées de pression artérielle, sans rétinopathie

Encadré 6.3 Signes rénaux et extrarénaux de l'hypertension artérielle maligne

HTA (≥ 190/120 mmHg).
Rétinopathie hypertensive hémorragique, exsudative, œdémateuse.
Insuffisance cardiaque gauche ou globale.
Atteinte cérébrale : encéphalopathie, accident hémorragique ou ischémique.
Protéinurie, hématurie microscopique.
Insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive oligurique ou non oligurique.
Hypokaliémie.
Volémie variable.
Amaigrissement, syndrome inflammatoire.
Anémie hémolytique microangiopathique : LDH ↑, haptoglobine ↓, schizocytose.

exsudative ni atteintes viscérales aiguës, qui n'a pas le même pronostic, ne relève pas de la même attitude thérapeutique, et en particulier n'impose pas l'hospitalisation d'urgence.

Des signes généraux sont souvent présents : amaigrissement, syndrome inflammatoire avec élévation marquée de la vitesse de sédimentation. L'association de l'insuffisance rénale à une anémie hémolytique microangiopathique est fréquente et doit être recherchée systématiquement (voir chapitre « Syndrome hémolytique et urémique »). La kaliémie est souvent abaissée (sauf en cas d'oligurie) en raison d'un état presque constant d'hyperaldostéronisme secondaire.

La volémie peut être basse au stade initial de l'HTA maligne, par l'effet d'une natriurèse exagérée, contribuer à l'hyperréninémie, aggraver l'insuffisance rénale en y ajoutant une part fonctionnelle, et stimuler la sécrétion d'hormone antidiurétique avec constitution d'une hyponatrémie. À l'inverse, la volémie peut être élevée en cas d'oligurie et/ou d'insuffisance cardiaque globale.

6.7.2 Causes de l'hypertension artérielle maligne

L'HTA maligne complique le plus souvent l'évolution d'une HTA essentielle, méconnue, insuffisamment ou non traitée, ou dont le traitement a été interrompu. Chez environ 30 % des patients, on met en évidence une sténose uni- ou bilatérale des artères rénales, qui est à rechercher systématiquement par échographie-Doppler, éventuellement complétée si le résultat le suggère, par angioscanner ou angio-IRM. Les autres causes d'HTA maligne sont rares : glomérulonéphrite, néphropathies vasculaires en particulier sclérodermie (« crise sclérodermique ») et périartérite noueuse ; phéochromocytome ; intoxication par amphétamines ou cocaïne.

6.7.3 Description et physiopathologie de la néphroangiosclérose maligne

6.7.3.1 Diagnostic

Le diagnostic de néphroangiosclérose maligne se fonde, en présence d'une HTA maligne, sur l'association d'une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive avec protéinurie et hématurie microscopique d'abondances variables. L'échographie-Doppler, outre la recherche d'une sténose artérielle rénale, met en évidence l'augmentation des résistances intrarénales, la vasoconstriction extrême des branches distales intraparenchymateuses de l'artère rénale et l'hypoperfusion de la corticale.

La biopsie rénale est contre-indiquée à la phase aiguë de la maladie en raison du risque hémorragique important à ce stade ; ultérieurement, après contrôle de l'HTA et stabilisation de la fonction rénale, elle peut être envisagée si la taille des reins est conservée, surtout si on suspecte une néphropathie sous-jacente préexistante.

La néphroangiosclérose maligne est anatomiquement caractérisée par des lésions très marquées des petites artères, des artérioles et des glomérules (Figure 6.2). Celles-ci sont le siège d'une prolifération cellulaire, avec excès de collagène, multiplication des lames élastiques, réduction considérable de la lumière vasculaire et thrombose : c'est l'aspect dit en « bulbe d'oignon ». Le floculus et la paroi artériolaire sont envahis par

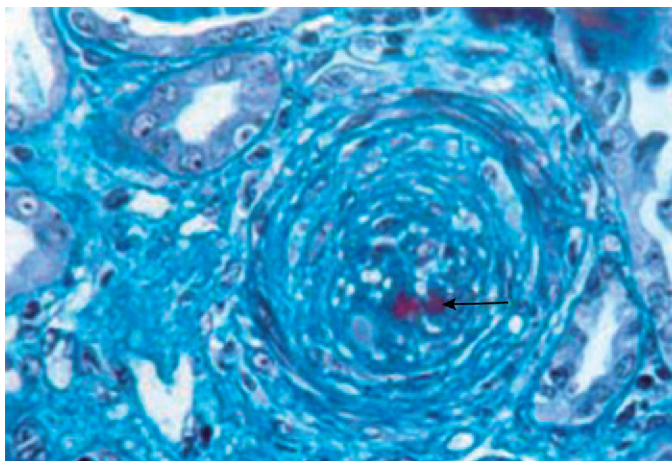


Figure 6.2 Hypertension artérielle maligne avec anémie microangiopathique. Biopsie rénale. Artère de petit calibre siège d'une prolifération subintimale avec aspect en « bulbe d'oignon » ; thrombose intraluminale (flèche) (Trichrome de Masson, × 40).
Source : Extrait de *: Zafrani L, Kanfer A. Hypertension artérielle maligne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-301-K-20.* © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

des dépôts extensifs de fibrine, mis en évidence par des études en immunofluorescence et en microscopie électronique, et il existe des thrombus de fibrine : l'ensemble de ces anomalies réalise une microangiopathie thrombotique.

6.7.3.2 Physiopathologie

L'élévation majeure de la réninémie et de l'angiotensinémie chez l'homme ainsi que de nombreuses données expérimentales suggèrent que l'hyperangiotensinémie est un facteur pathogénique essentiel de néphroangiosclérose maligne et des autres lésions viscérales de l'HTA maligne.

Les données expérimentales ont mis en évidence les effets nocifs de l'excès d'angiotensine sur les cellules musculaires lisses – effet mitogène favorisant leur prolifération – et sur l'endothélium vasculaire –inhibition de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) vasodilatateur, excès local de formes actives de l'oxygène, surexpression de gènes codant pour des molécules cytotoxiques et prothrombotiques (parmi elles le PAI-1, inhibiteur de la fibrinolyse). Ces effets et ceux de la tension mécanique exercée sur la paroi (*shear stress*) concourent à la constitution des lésions vasculaires, à la nécrose fibrinoïde et à la perte du caractère non thrombogène de l'endothélium.

6.7.4 Traitement, évolution

6.7.4.1 Méthodes thérapeutiques

Les médicaments utilisés dans les premières six heures suivant l'admission devront être dans la plupart des cas administrés par voie intraveineuse, si possible par seringue à

débit réglable, sous surveillance continue de la pression artérielle. La but est d'abaisser la pression artérielle d'environ 25 %, ou d'obtenir des valeurs de 160 à 170 mmHg pour la systolique, 100 mmHg pour la diastolique, des valeurs inférieures exposant au risque d'accident ischémique cérébral ou d'aggravation d'un accident ischémique constitué.

Les médicaments les plus commodément utilisables en urgence sont indiqués ci-dessous, le choix de l'un d'entre eux étant affaire d'expérience, en l'absence de supériorité démontrée de l'un d'entre eux. Les posologies sont indicatives et sont à adapter en fonction du résultat obtenu sur les valeurs de pression artérielle :

- par voie IV :
  - nicardipine : 1 mg puis 2–10 mg/h,
  - ou labétalol : 1 mg/kg puis 0,5–1 mg/min,
  - ou urapidil : 2 mg/min puis 15 mg/h ;
- par voie intramusculaire : clonidine : 150 µg ;
- par voie orale : captopril, ou un autre inhibiteur de l'ECA, en commençant par une dose faible (par exemple 12,5 mg pour le captopril).

En cas d'hypovolémie, l'administration de soluté physiologique est indiquée (par exemple 1 litre en 4 à 6 heures) sous surveillance de l'état cardiaque. En présence d'une insuffisance cardiaque et/ou d'un œdème pulmonaire, l'injection IV d'un diurétique de l'anse, furosémide ou bumétanide, est indispensable.

6.7.4.2 Effets du traitement sur la fonction rénale et les autres atteintes viscérales

Les modalités actuelles du traitement permettent à la grande majorité des patients de survivre à l'épisode aigu d'HTA maligne, en retrouvant une pression artérielle normale ou modérément élevée. Dans les premiers jours ou les trois à quatre premières semaines suivant son institution, le traitement entraîne souvent une détérioration de la fonction rénale, par aggravation de l'hypoperfusion ; certains patients non oliguriques le deviennent et doivent être dialysés. Ultérieurement, dans plus de la moitié des cas, la fonction rénale s'améliore progressivement si le contrôle de la pression artérielle est maintenu. La créatininémie revient au chiffre noté à l'admission ou à un chiffre inférieur chez les patients non dialysés. La fonction rénale des patients dialysés peut également être en partie restaurée, de telle sorte que le traitement dialytique peut être interrompu. Ce résultat a été chez certains patients obtenu après plusieurs mois de dialyse. Au long cours les patients ayant fait un épisode d'HTA maligne, porteurs de lésions vasculaires chroniques diffuses, doivent être suivis régulièrement, le but étant de maintenir par le traitement des valeurs de pression artérielle « acceptables », sinon normales, et d'éviter ainsi la survenue d'accidents cardiaques ou cérébrovasculaires.

Bibliographie

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000;356:1955–64.

Innes A, Johnston PA, Morgan AG, et al. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. Q J Med 1993;86:271–5.
James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. JAMA 2014;311:507–20.
Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334:13–182.
Mann JFE. What's new in hypertension 2010. Nephrol Dial Transplant 2011;26:50–5.
Massien-Simon C, Battaglia C, Chatellier G, et al. Adénome de Conn. Valeur diagnostique de la mesure du potassium, de la rénine, de l'aldostérone et du rapport aldostérone/rénine. Presse Med 1995;24:1238–42.
Meyrier A, Laaban JP, Kanfer A. Protracted anuria due to active renal vasoconstriction in malignant hypertension. Br Med J 1984;288:1045–6.
Perry H-M, Miller J-P, RossiterFornoff J, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension 1995;25(1):587–94.
Recommandations pour le traitement de l'hypertension artérielle, Recommandations pour le traitement de l'hypertension artérielle.(Haute Autorité de santé ; Société française d'hypertension artérielle ; recommandations européennes 2013).
Santos M, Carvalho H. Renal sympathetic denervation in resistant hypertension. World J Cardiol 2013;5:94–101.
Stassen J-A, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment of older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757–64.
White WB, Prisant LM, Wright JT. Management of patients with hypertension and diabetes mellitus: advances in the evidence for intensive treatment. Am J Med 2000;108:238–45.
Zafrani L, Kanfer A. Hypertension artérielle maligne. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Cardiologie, 11-310-K-20, 2007.
Zarif, Covic A, Iyengar S, et al. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1801–7.

Néphropathies vasculaires : maladies des artères et des veines rénales (néphroangioscléroses exclues)

7

Vascular nephropathies : Diseases of renal arteries and veins

Alain Kanfer[a], *Olivier Kourilsky*[b, c]
[a]Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France, [b]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France, [c]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris , France
mail : alain.kanfer@noos.fr, auka@wanadoo.fr

Résumé

Les maladies des artères et des veines rénales sont définies par la présence de lésions chroniques ou aiguës qui peuvent affecter les artères rénales ou les branches proximales ou distales de celles-ci (à l'exclusion des néphroangioscléroses traitées dans le chapitre précédent), ou le gros tronc de la veine rénale. La sténose athéromateuse du tronc de l'artère rénale est de loin la lésion la plus fréquente ; les autres causes de sténose artérielle rénale sont la fibrodysplasie, la maladie de Takayasu, la dissection de l'aorte descendante, le syndrome des antiphospholipides. Les sténoses athéromateuses, parfois occlusives, du tronc de l'artère rénale sont à l'origine d'une hypertension artérielle dite rénovasculaire dont certains traits sont évocateurs, et de lésions ischémiques intrarénales responsables d'une insuffisance rénale chronique si l'atteinte est bilatérale et qui peuvent se surajouter à des lésions parenchymateuses préexistantes. La néphropathie ischémique est reconnue comme la cause unique ou majeure d'insuffisance rénale terminale chez le sujet de plus de 60 ans. Le traitement médicamenteux antihypertensif peut être complété chez certains patients, selon des indications encore controversées, par la dilatation endoluminale ou rarement par la correction chirurgicale de la sténose. L'occlusion aiguë de l'artère rénale, thrombotique sur athérome ou embolique, est rare : elle provoque douleur lombaire, hématurie macroscopique, et oligoanurie si l'occlusion est bilatérale. Selon les cas, anticogulation, fibrinolyse ou chirurgie de désobstruction sont indiquées. La maladie rénale athéroembolique par emboles de cholestérol dans les artères distales et les artérioles survient souvent après manœuvre endoartérielle. Elle est à l'origine d'une insuffisance rénale associée à des signes extrarénaux, en particulier rétiniens et

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00007-9

des extrémités. La périartérite noueuse est une vascularite systémique identifiée par la nécrose de la média prédominante sur les artères de moyen et de petit calibre, respectant les artérioles. Des signes généraux, des localisations neurologiques, digestives, cutanées, accompagnent l'hypertension artérielle et l'atteinte rénale caractérisée par une hématurie avec fonction rénale modérément altérée et par des anévrismes intrarénaux ; la maladie est accessible à la corticothérapie et à la thérapeutique immunosuppressive. Les thromboses veineuses rénales compliquent principalement les syndromes néphrotiques et les cancers du rein ou d'autres organes rétropéritonéaux. Les thromboses chroniques sont souvent asymptomatiques. Les thromboses aiguës, rares, se manifestent par des douleurs lombaires et une hématurie, la dégradation de la fonction rénale en cas d'atteinte bilatérale.

Mots clés : Néphropathies vasculaires ; Sténose artérielle rénale ; Maladie athéroembolique ; Occlusions vasculaires aiguës

Abstract

Diseases of renal arteries affect main renal artery or its branches. Atherosclerotic stenosis is by far the most frequent lesion of renal artery(ies), which causes arterial hypertension or renal failure (ischemic nephropathy), or often both diseases, a chief cause of renal impairment in patients over 60 years. Antihypertensive drug therapy is the mainstay of treatment, whereas the indications of percutaneous endoluminal dilatation remain controversial, although it is probably still useful in some selected situations. Fibromuscular dysplasia predominantly observed in young or middle-aged women, Takayasu disease, aortic dissection and the antiphospholipid syndrome are the other, rather infrequent, cases of renal artery stenosis with hypertension. Acute occlusion of renal artery may be due to thrombosis complicating atherosclerosis, or to embolism complicating cardiac diseases; lumbar pain and gross hematuria are the main signs of the disease; anticoagulant treatment, fibrinolysis or surgical thrombectomy, respectively, are indicated on an individual basis. Atheroembolic renal disease due to cholesterol crystal embolism associates renal failure with systemic signs of embolism, i.e. specific retinopathy and zones of distal gangrene, accessible to supportive therapy. Polyarteritis nodosa is a multisystemic vasculitis characterized by necrotic lesions of the media of middle-sized arteries; renal manifestations are present in about half of the patients, including proteinuria, hematuria, various degrees of renal function impairment, and the presence of renal aneurysms; corticoid and immunosuppressive therapy ameliorates outcome of the disease in a majority of patients. Renal vein thrombosis may complicate nephrotic syndrome, as well as renal carcinoma and other retroperitoneal cancers; the chronic form of the disease is most often covert, whereas in acute renal vein thrombosis, lumbar pain and gross hematuria are present; successful recanalization of renal vein(s) may be obtained by anticoagulant treatment.

Keywords: Vascular nephropathies; Renal artery stenosis; Atheroembolic disease; Acute vascular occlusions

7.1 Sténoses du tronc et des branches principales de l'artère rénale

7.1.1 Sténoses athéromateuses de l'artère rénale

7.1.1.1 Description des lésions

L'athérome représente de loin la plus fréquente des atteintes artérielles rénales, affectant principalement les patients de plus de 50 ans, souvent fumeurs et/ou diabétiques. Il est responsable de sténoses d'une ou des deux artères rénales, les plaques d'athérome siégeant sur l'ostium ou dans le tiers proximal de l'artère rénale. La sténose athéromateuse est le plus souvent unique sur le tronc artériel atteint. Elle est souvent accompagnée de lésions athéromateuses extrarénales, coronariennes, cérébrales, ou des membres inférieurs.

Une sténose de l'artère rénale est considérée comme fonctionnelle quand elle dépasse 50 ou 60 % du calibre artériel, avec dilatation post-sténotique. Une sténose serrée, surtout athéromateuse, peut aboutir à l'occlusion artérielle complète, et/ou à la thrombose artérielle.

Les conséquences cliniques des sténoses artérielles rénales sont : l'hypertension artérielle (HTA) rénovasculaire ; la néphropathie ischémique, due aux sténoses athéromateuses.

7.1.1.2 Hypertension artérielle des sténoses artérielles rénales (hypertension rénovasculaire)

7.1.1.2.1 Données expérimentales ; physiopathologie

La réalisation d'une sténose artérielle unilatérale chez le chien (expérience de Goldblatt), avec conservation du rein controlatéral entraîne une HTA par hyperréninémie et formation excessive d'angiotensine II vasoconstrictive ; le primum movens est l'ischémie rénale consécutive à la sténose, qui stimule la formation de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire. Au stade initial de l'expérience, l'HTA est dépendante de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec corrélation positive entre la concentration d'angiotensine II circulante et les valeurs de pression artérielle. La correction de la sténose ramène la TA à la normale. Ultérieurement, la correction de la sténose ne corrige plus l'HTA, qui semble dépendre en partie des lésions artériolaires constituées dans le rein controlatéral. Dans la sténose artérielle rénale expérimentale sur rein unique (après néphrectomie controlatérale), l'HTA chronique dépend principalement de l'augmentation du contenu de l'organisme en sodium avec expansion du secteur liquidien extracellulaire et vasculaire ; ces données ainsi obtenues chez l'animal aident à la compréhension des mécanismes et des caractères évolutifs de l'HTA rénovasculaire humaine.

L'hyperangiotensinémie a en plus de son pouvoir vasoconstricteur des effets favorisant la fibrose locale, les microthromboses et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. Dans les sténoses athéromateuses serrées humaines, l'ischémie elle-même apparaît comme un élément capable de diminuer la densité

artérielle/artériolaire intrarénale et de renforcer de cette façon l'ischémie corticale et glomérulaire.

7.1.1.2.2 Syndrome clinique

Les sténoses artérielles rénales sont responsables d'environ 10 % de l'ensemble des HTA vues en milieu hospitalier, par un biais de sélection, le pourcentage étant probablement moindre en pratique de ville. Ce diagnostic est envisagé dans les situations énumérées dans l'Encadré 7.1.

Sur l'échographie Doppler, le signe majeur de la sténose est l'augmentation de la vitesse du flux de l'artère rénale à plus de 2 m/s ; les résistances vasculaires intrarénales sont calculées d'après les relations entre les vitesses respectives des flux systolique et diastolique, et la vascularisation rénale corticale est estimée par l'utilisation de la couleur. La sensibilité et la spécificité de l'échographie Doppler des artères rénales sont dépendantes de l'expérience de l'opérateur ; de plus, chez 15 à 20 % des patients, notamment les obèses, on n'obtient pas de données interprétables. Elle reste cependant l'examen essentiel. L'échographie Doppler est complétée par l'imagerie de visualisation directe, soit pour confirmer et préciser les anomalies échographiques, soit parce que les données de l'échographie ne sont pas concluantes, soit de principe parce que le degré de suspicion clinique de sténose est d'emblée élevé.

Plusieurs méthodes permettent de visualiser la sténose.

La tomodensitométrie tridimensionnelle hélicoïdale ou angioscanner des artères rénales réalisable de façon ambulatoire après injection intraveineuse du produit de contraste, permet par reconstruction une excellente visualisation des artères et a supplanté l'angiographie numérisée par voie veineuse (Figure 7.1A et B) ; l'angioscanner

Encadré 7.1 Signes évocateurs de sténose artérielle rénale athéromateuse ; hypertension rénovasculaire, néphropathie ischémique

Installation récente ou aggravation rapide de l'hypertension artérielle
Découverte ou aggravation d'une insuffisance rénale en présence de signes d'athérome extrarénal
Résistance à la trithérapie antihypertensive
Hypokaliémie avec kaliurèse élevée
Hypertension maligne (avec rétinopathie exsudative/œdémateuse)
Souffle systolique ou systolodiastolique lombaire ou abdominal
Œdème pulmonaire récidivant en l'absence d'IVG[1] chronique
Effet hypotenseur majeur et brusque d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Asymétrie de taille des reins (≥ 2 cm) à l'échographie
Ces signes sont diversement associés.

[1] IVG : insuffisance ventriculaire gauche.

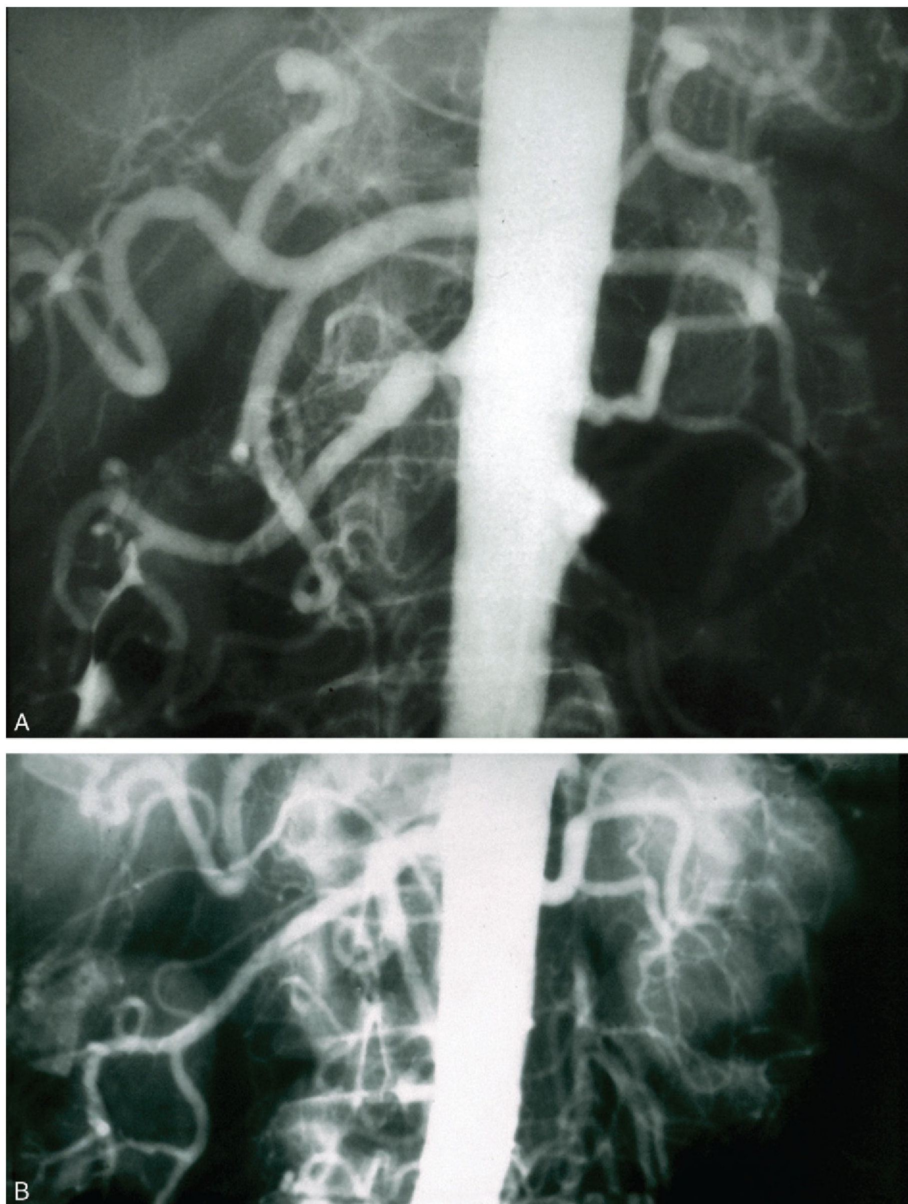


Figure 7.1 Sténose athéromateuse post-ostiale de l'artère rénale droite, responsable d'hypertension artérielle. Artériographie rénale. A. Avant dilatation transluminale. Remarquez la dilatation post-sténotique, en faveur du caractère hémodynamiquement significatif de la sténose. B. Après dilatation.

peut être suivi de quelques clichés d'urographie aidant à estimer le retentissement fonctionnel de la sténose ; cet examen expose à la néphrotoxicité de l'iode des produits de contraste, dont le risque concerne surtout les patients insuffisants rénaux, risque atténué par l'hydratation et l'utilisation de produits iso-osmolaires non ioniques.

L'angio-IRM est peu invasive, ses indications sont en augmentation ; il est important de souligner, d'une part, que le gadolinium utilisé comme produit de contraste pour l'angio-IRM n'est pas néphrotoxique et, d'autre part, que le risque de fibrose néphrogénique du gadolinium est très faible pour un seul examen avec ce produit. Angioscanner et angio-IRM permettent de plus d'apprécier sur l'aorte et ses branches l'extension de la maladie athéromateuse.

L'angiographie ou artériographie numérisée des artères rénales par voie artérielle, sensible et spécifique, n'est en règle générale pas faite d'emblée, ses indications dépendant des résultats de l'angioscanner ou de l'angio-IRM ; elle est indiquée pour les patients chez lesquels on envisage le traitement d'une sténose serrée par dilatation transluminale percutanée, qui, si l'indication est confirmée, peut être pratiquée dans le même temps. Même non suivie de dilatation, l'angiographie par voie artérielle nécessite une hospitalisation de plusieurs heures pour surveillance en raison des risques liés à la ponction artérielle fémorale (hématome, dissection, thrombose).

La scintigraphie rénale après prise de captopril est une méthode onéreuse mais fiable avec à la fois une spécificité et une sensibilité de l'ordre de 80 % dans la majorité des études. Cet examen a l'intérêt de dépister les sténoses de l'artère rénale fonctionnelles, responsables de l'HTA et du déficit de la fonction rénale du côté atteint, et non les sténoses mineures, sans conséquence clinique. Il met en évidence, comparativement au côté sain, une diminution du débit de filtration glomérulaire et un retard du pic de fixation rénale de l'isotope, accentués après captopril. Cependant en cas d'insuffisance rénale importante, l'interprétation de la scintigraphie est incertaine.

En cas de doute sur le caractère fonctionnel d'une sténose, on pourrait également s'aider du dosage de l'activité rénine plasmatique ou de la rénine active dans les veines rénales, le meilleur indice du caractère fonctionnel de la sténose étant l'élévation du rapport rénine de la veine rénale du côté atteint/rénine périphérique ($> 1,5$), comparativement au côté sain où ce rapport est au contraire abaissé (< 1) ; l'administration préalable de captopril sensibilise le test, fait, chaque fois que possible, après arrêt des médicaments antihypertenseurs, sauf les anticalciques qui n'influencent pas (ou influencent peu) le système rénine-angiotensine. Cet examen est invasif et reste peu pratiqué.

7.1.1.2.3 Néphropathie ischémique avec insuffisance rénale des sténoses artérielles rénales athéromateuses

Les sténoses artérielles athéromateuses sont à l'origine de la néphropathie ischémique et sont la cause unique ou principale d'environ 20 % des insuffisances rénales chroniques chez le sujet de plus de 50 ans, une part importante d'entre elles évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. La néphropathie ischémique avec insuffisance rénale chronique est due à une sténose bilatérale, souvent asymétrique, des artères rénales. Elle atteint majoritairement des hommes de plus de 50 ans, ayant pour la plupart d'entre eux des antécédents ou des signes associés d'athérome extrarénal

(coronariens, artéritiques, cérébrovasculaires). L'HTA est très fréquente, avec les caractères indiqués ci-dessus, mais n'est pas absolument constante. L'insuffisance rénale est progressive, sa progression étant corrélée avec celle des sténoses artérielles ; elle peut être aggravée brusquement par la prise d'un antagoniste du système rénine-angiotensine ou un épisode de déshydratation extracellulaire. La protéinurie est le plus souvent modérée, inférieure à 1 g/24 h.

Le mécanisme des lésions de la néphropathie ischémique n'est pas complètement élucidé. L'hypoperfusion rénale avec hypoxie en est certainement en partie responsable dans les sténoses serrées, avec consécutivement raréfaction des microvaisseaux corticaux. De plus, un rôle pathogène pro-inflammatoire et profibrosant de l'activation locale du système rénine-angiotensine par l'ischémie est probable. Les lésions associent atrophie tubulaire, fibrose interstitielle et hyalinose glomérulaire ; elles peuvent accompagner celles d'une néphropathie diabétique ou de toute autre néphropathie constituée chez un patient athéromateux.

7.1.1.2.4 Traitement des sténoses athéromateuses de l'artère rénale

Ce point est l'objet de controverses encore vives concernant le bénéfice et les indications de la revascularisation, comparativement au bénéfice du seul traitement médicamenteux antihypertenseur.

7.1.1.2.4.1 Méthodes et risques de revascularisation de la sténose Les méthodes sont au nombre de deux :

- la dilatation ou angioplastie percutanée transluminale (DPT) simple ou plus souvent avec mise en place d'une endoprothèse (stent) : cette dernière est décidée par le radiologue si la dilatation simple par le ballon échoue ou est insuffisante ;
- la revascularisation chirurgicale.

Le succès technique de la chirurgie est supérieur à celui de la DPT, et elle expose moins au risque de récidive de la sténose. Cependant en raison du risque vital de la chirurgie, alors que ce risque est pratiquement nul pour la DPT, la correction chirurgicale de la sténose est pratiquement abandonnée au profit de la DPT. Les résultats de la DPT sont de l'ordre de 75–80 % de succès technique immédiat et de 10–50 % de récidive selon les études (une deuxième DPT peut être efficace). Le succès technique est plus fréquent et la récidive plus rare avec la mise en place d'une endoprothèse.

Les risques de la DPT ne sont cependant pas négligeables (atteignant environ 15 % des patients ainsi traités) : emboles de cholestérol avec insuffisance rénale aiguë ou aggravée, occlusion ou dissection de l'artère rénale.

7.1.1.2.4.2 Indications thérapeutiques et résultats de la revascularisation Elle a comme objectifs :

- la guérison de l'HTA (pression artérielle normale sans médicament) ou l'amélioration de l'HTA, définie par l'abaissement des chiffres tensionnels avec le même traitement ou un traitement médicamenteux moindre qu'avant l'acte ;
- l'amélioration de la fonction rénale ;
- la prévention des complications des sténoses serrées : insuffisance rénale aiguë ou accélérée, occlusion totale ou thrombose.

Il n'y a pas, au moment où ce texte est écrit (2014), de consensus sur les indications ni sur les résultats de la revascularisation par DPT des sténoses de l'artère rénale. Deux articles récents cités en référence (Cooper et al., 2014 ; Textor et al., 2013) sont exemplaires de ces divergences.

Plusieurs études récentes sur de grands groupes de patients ont conclu à l'absence de supériorité de la DPT associée au traitement médicamenteux sur le traitement médicamenteux seul. Une conclusion définitive à partir de ces études globales est cependant difficile en raison de l'hétérogénéité des groupes de patients traités, des indications retenues pour la DPT, et des critères variables de guérison ou d'amélioration de l'hypertension ou de l'insuffisance rénale. Nous indiquons ci-après dans l'Encadré 7.2 les indications individualisées de la DPT qui nous semblent pouvoir être retenues chez des patients dont la sténose est supérieure ou égale à 80 % du calibre artériel, dont les reins ont conservé une taille normale ou proche de la normale (> 8 cm en échographie, ou > 3 vertèbres, d'un pôle à l'autre) et, au mieux, dont les résistances intrarénales post-sténotiques mesurées par échographie Doppler sont normales ou proches de la normale.

Au mieux, les résultats du traitement de revascularisation par DPT chez ces patients sont :

- l'abaissement des chiffres de pression artérielle avec le même traitement antihypertenseur ou un traitement moindre, ou avec l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ;
- l'atténuation des conséquences viscérales de l'HTA ;
- la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale, conduisant à éviter ou même chez certains patients à interrompre le traitement dialytique entrepris.

Dans les autres situations de sténose artérielle rénale athéromateuse, en premier lieu chez les patients dont l'HTA est bien contrôlée et la fonction rénale stable sous traitement médicamenteux bien conduit, il est maintenant admis qu'il n'y a pas d'indication de la DPT, celle-ci n'améliorant pas les résultats du traitement médicamenteux seul.

Encadré 7.2 Indications de la dilatation transluminale des sténoses artérielles rénales athéromateuses (sténose supérieure ou égale à 80 % du calibre artériel, rein de taille normale)

Insuffisance rénale progressive, spontanée ou sous traitement par IEC[1] ou ARA II[2]
HTA sévère persistante : correction de la sténose permettant l'introduction d'un IEC ou d'un ARA II, antérieurement récusés en raison du risque de détérioration de la fonction rénale
Œdème pulmonaire récidivant
Sténose sur rein unique, anatomique ou fonctionnel
Sténose bilatérale

[1] IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
[2] ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

7.1.1.2.4.3 Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle des sténoses de l'artère rénale Les principes du traitement ne sont pas différents de celui de l'HTA essentielle (voir chapitre « Hypertension artérielle »). L'insuffisance rénale de la néphropathie ischémique et hypertensive peut être légèrement aggravée, de façon réversible, au début d'un traitement antihypertenseur efficace, en raison de la diminution du débit sanguin rénal par baisse de la pression artérielle systémique. Les bêtabloquants, le plus souvent associés à d'autres antihypertenseurs, sont une bonne indication parce qu'ils inhibent la sécrétion de rénine et d'angiotensine, et exposent moins que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine au risque de survenue ou d'aggravation brusque d'une insuffisance rénale. Une HTA sévère peut cependant conduire à prescrire un médicament de l'une ou l'autre de ces deux classes thérapeutiques ; on doit dans cette situation :

- donner une dose initiale faible du médicament ;
- interrompre transitoirement la prise d'un diurétique, avant l'institution du traitement ;
- contrôler à intervalles rapprochés la fonction rénale, dans les premiers jours et les premières semaines de traitement.

La prescription de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine sera interrompue si une insuffisance rénale apparaît ou s'aggrave ; on est alors conduit à envisager la DPT de la sténose.

7.1.1.2.4.4 Surveillance de l'évolution traitée des sténoses artérielles rénales De façon générale, les sténoses artérielles rénales hypertensives et/ou avec néphropathie ischémique doivent être surveillées par imagerie (notamment échographie Doppler ou angio-IRM, qui sont peu invasives), quelques semaines ou mois après le diagnostic et l'institution du traitement, instrumental ou médicamenteux. C'est ainsi qu'il sera possible de dépister l'occlusion ou l'état pré-occlusif d'une artère sténosée, et de décider en temps utile de l'intervention appropriée.

7.1.2 Sténoses dysplasiques de l'artère rénale

Les sténoses dysplasiques affectent l'adulte jeune ou d'âge moyen, plus souvent la femme que l'homme. La dysplasie fibromusculaire de la média en est la forme la plus fréquente, avant les dysplasies de l'intima ou de l'adventice qui sont exceptionnelles. Les dysplasies atteignent les deux tiers distaux de l'artère rénale et sont multifocales avec aspect caractéristique « en chapelet » à l'artériographie (Figure 7.2) ; l'atteinte bilatérale est fréquente. L'HTA est la manifestation le plus souvent unique de la dysplasie fibromusculaire, qui n'est que très rarement responsable d'une insuffisance rénale. La dysplasie peut affecter d'autres territoires vasculaires, en particulier les artères cérébrales avec ou sans manifestations cliniques.

La revascularisation par DPT est indiquée chez la plupart des patients : elle permet d'obtenir dans 60 à 90 % des cas l'amélioration ou la guérison de l'HTA, avec 10 % de récidives environ.



Figure 7.2 Sténose dysplasique de l'artère rénale droite. Artériographie rénale. Aspect typique en « chapelet ».

7.1.3 Autres causes de sténose des artères rénales : maladie de Takayasu ; dissection aortique ; syndrome des antiphospholipides

La maladie de Takayasu est une cause de sténose artérielle rénale avec HTA plus fréquente en Extrême-Orient qu'en Europe. Son origine n'est pas connue. Elle atteint de façon prédominante les femmes jeunes ou d'âge moyen. L'HTA est accompagnée de signes généraux : asthénie, fièvre, amaigrissement, augmentation de la vitesse de sédimentation. L'atteinte vasculaire est diffuse, démontrée par les angiographies, avec typiquement sténose ou occlusion des artères sous-clavières et/ou fémorales et disparition des pouls.

Une dissection de l'aorte descendante (type B) peut s'étendre aux artères rénales, avec constitution d'un « faux canal » compressif rétrécissant leur calibre artériel.

Le syndrome des antiphospholipides peut être compliqué d'une sténose artérielle rénale uni- ou bilatérale, ostiale ou distale, avec HTA rénovasculaire. La pathogénie de ces sténoses n'est pas établie. Le point important est qu'elles peuvent être corrigées par le traitement anticoagulant au long cours, suggérant un rôle décisif de la thrombose locale dans la constitution de la sténose.

7.2 Occlusions aiguës des gros troncs de l'artère rénale

Les occlusions aiguës de l'artère rénale peuvent résulter soit d'une thrombose aiguë, soit d'une embolie cruorique. Il s'agit d'accidents rares, dont les signes, variables, dépendent :

- de la localisation de l'occlusion, tronc commun ou l'une de ses branches ;
- du caractère unilatéral ou bilatéral de l'occlusion ;
- de l'état du rein controlatéral.

Les manifestations cliniques des occlusions artérielles sont les suivantes :

- douleurs lombaires ;
- hématurie macroscopique, le plus souvent totale, parfois avec caillot ;
- poussée hypertensive ;
- insuffisance rénale aiguë en cas d'atteinte bilatérale des gros troncs, ou de rein fonctionnellement unique.

L'échographie rénale exclut une obstruction aiguë de la voie excrétrice, qui n'est pas dilatée. L'artériographie, faite en urgence, par voie artérielle, conventionnelle ou numérisée, montre un arrêt brusque de la progression du produit de contraste, à bord régulier en cas d'embolie, irrégulier en cas de thrombose. L'angioscanner rénal et/ou l'angio-IRM avec injection de gadolinium peuvent aussi être informatifs, sans toutefois montrer constamment l'image directe de la lésion occlusive ; ces deux méthodes mettent en évidence l'hypovascularisation parenchymateuse post-occlusive totale ou partielle. La thrombose aiguë est la conséquence de la maladie athéromateuse. Les embolies rénales surviennent principalement en cas de cardiopathie embolique : rétrécissement mitral, régularisation d'arythmie par fibrillation auriculaire. L'embolie artérielle rénale peut être accompagnée d'une « pluie d'emboles » extrarénaux (viscères abdominaux, membres, cerveau), de pronostic très sombre.

Plusieurs méthodes thérapeutiques sont disponibles : la revascularisation chirurgicale ; la perfusion de fibrinolytiques (urokinase ou activateur tissulaire du plasminogène) ; le traitement anticoagulant. Les indications sont affaires de cas particuliers : l'intervalle écoulé entre l'accident aigu et la prise en charge hospitalière, la nature embolique ou thrombotique de l'accident, l'existence ou non d'une insuffisance rénale entrent en ligne de compte. Des récupérations de la fonction rénale peuvent être obtenues, notamment par revascularisation chirurgicale, plusieurs jours après l'accident.

7.3 Maladie athéroembolique rénale (emboles rénaux de cholestérol)

Les emboles rénaux de cholestérol sont une complication de l'athérome artériel, aortique et des artères rénales, à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive affectant le sujet de plus de 60 ans. L'un des trois facteurs favorisants suivants est à leur origine : chirurgie cardiaque ou aortique ; manœuvre endoartérielle (cathétérisme, artériographie) ; institution d'un traitement anticoagulant. Un intervalle de quelques jours existe entre le facteur déclenchant et l'apparition des troubles. L'insuffisance rénale peut être oligurique ou non oligurique ; elle est associée à une HTA. Des signes généraux et extrarénaux sont présents : livedo reticularis, polymyalgies, purpura nécrotique des extrémités, gangrène distale d'un ou plusieurs orteils, présence d'emboles rétiniens de cholestérol. Une hypocomplémentémie et une hyperéosinophilie (qu'on peut reproduire expérimentalement chez le rat par l'injection de plaques d'athérome disséquées) sont inconstamment observées.

Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence des emboles de cholestérol, dont l'aspect est typique : à l'examen du fond d'œil ; sur la biopsie cutanée dans une zone atteinte ; sur la biopsie rénale qui fournit le diagnostic de certitude. Ces examens permettent le diagnostic différentiel avec une angéite aiguë nécrosante que le tableau bioclinique peut simuler. Compte tenu des implications thérapeutiques très différentes dans les deux affections, il est important d'avoir une certitude diagnostique, l'absence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) dans la maladie athéroembolique rénale étant un des éléments du diagnostic différentiel.

Le traitement est symptomatique, incluant médicament(s) antihypertenseur(s) et si nécessaire hémodialyse ; il peut entraîner une amélioration de la fonction rénale après plusieurs jours ou semaines, permettant d'interrompre la dialyse.

7.4 Vascularite des artères rénales : la périartérite noueuse (PAN)

Les vascularites rénales définissent les maladies inflammatoires des artères rénales de grand, moyen ou petit calibre, dont la PAN est l'affection la mieux individualisée.

La PAN (antérieurement appelée « PAN macroscopique ») est une maladie multisystémique, caractérisée par une atteinte nécrotique de la média prédominant sur les artères de moyen calibre. Elle doit être distinguée des polyangéites microscopiques (antérieurement appelées « PAN microscopiques »), dont la pathogénie et les manifestations sont différentes (voir chapitre « Néphropathies glomérulaires ») : il est ainsi à souligner que les anticorps anticytoplasmes des polynucléaires sont absents dans la PAN, alors qu'ils sont détectés dans les polyangéites. L'origine ou le facteur déclenchant de la PAN ne sont pas connus dans la majorité des cas ; chez une faible et décroissante proportion d'entre eux, une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est présente, avec probablement un rôle pathogène pour les lésions vasculaires.

Les manifestations cliniques de la PAN associent un début souvent brusque, des signes généraux et ceux de l'atteinte de plusieurs organes ou systèmes, les plus fréquents étant désignés dans l'Encadré 7.3.

Encadré 7.3 Principales manifestations cliniques de la périartérite noueuse

Fièvre, amaigrissement, asthénie (avec vitesse de sédimentation globulaire ↑)
Manifestations douloureuses : arthralgies, myalgies, douleurs abdominales
Neuropathie périphérique (mononévrite)
Protéinurie, hématurie, insuffisance rénale
Hypertension artérielle
Atteintes cutanées : livedo reticularis, purpura non thrombopénique, nodules
Rétinopathie inflammatoire/exsudative

L'HTA de la PAN est de sévérité variable, parfois maligne, probablement liée à l'artérite des vaisseaux rénaux.

L'atteinte rénale associe, outre l'hypertension : hématurie micro- ou macroscopique, quasi constante ; protéinurie le plus souvent modérée (sans syndrome néphrotique) ; insuffisance rénale de sévérité variable ; douleurs lombo-abdominales. L'angiographie rénale met en évidence chez la majorité des patients des anévrismes intrarénaux de petite ou de grande taille (Figure 7.3), qui peuvent être accompagnés de zones d'infarctus avec absence d'imprégnation du produit de contraste. Des anévrismes sont présents dans d'autres viscères abdominaux, essentiellement le foie (Figure 7.4) et la rate. Ruptures d'anévrismes et infarctus viscéraux rendent compte des douleurs abdominales, qui sont une des marques de la maladie. La biopsie rénale, indiquée quand la ou les biopsies d'autres territoires (nerfs, muscle, peau) n'ont pas été concluantes, et en l'absence d'anévrisme de grande taille, montre les deux éléments essentiels suivants :

- ischémie glomérulaire avec floculus rétracté au hile et absence de prolifération cellulaire ;
- nécrose de la média des artères de moyen et petit calibre avec dépôts de fibrine (ou de dérivés), parfois entourée d'une lésion granulomateuse, sans atteinte des artérioles (Figure 7.5).

Le traitement de l'HTA de la PAN n'a pas de particularités. La rupture d'un gros anévrisme peut imposer l'intervention chirurgicale d'urgence. L'atteinte rénale, avec le plus souvent diminution modérée du débit de filtration glomérulaire estimé, ne modifie pas le traitement de la maladie, non détaillé ici, qui se fonde sur l'association

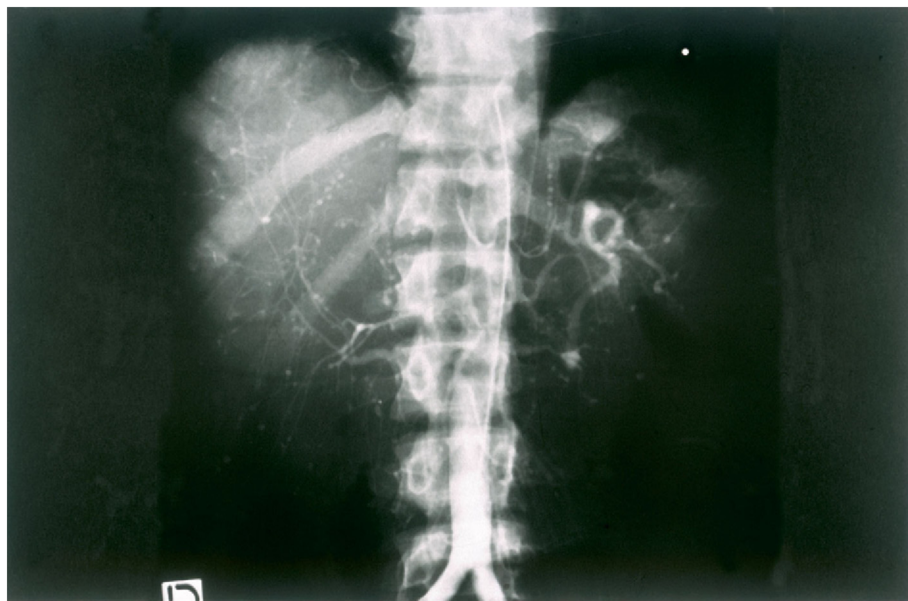


Figure 7.3 Périartérite noueuse. Artériographie rénale. Anévrismes artériels de petite taille du rein gauche.



Figure 7.4 Périartérite noueuse. Artériographie. Anévrismes hépatiques de grande taille.

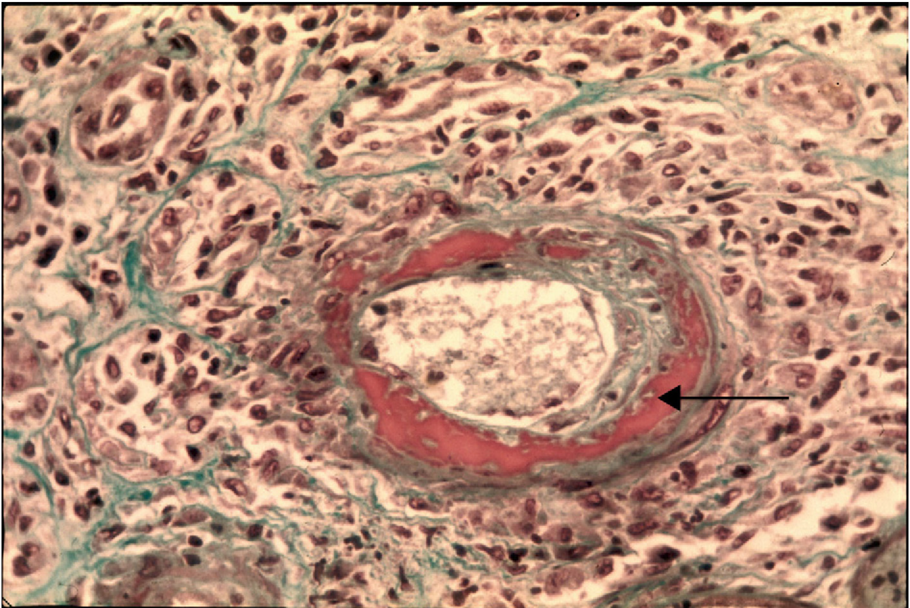


Figure 7.5 Périartérite noueuse. Biopsie rénale (hématoxyline-éosine). Nécrose fibrinoïde de la média d'une artère de moyen calibre avec granulome périartériel.

corticothérapie–thérapeutique immunosuppressive, à laquelle on adjoint si nécessaire le traitement antiviral (anti-VHB). Consécutivement le pronostic de la PAN et de son atteinte rénale dont l'évolution peut être arrêtée, et la survie des patients se sont améliorés au long des deux ou trois dernières décennies, la gravité de la maladie restant corrélée avec l'âge des patients.

7.5 Thromboses veineuses rénales (TVR)

Les TVR sont des affections assez rares dont les manifestations cliniques sont différentes selon leur mode d'installation chronique ou aigu.

7.5.1 Thromboses veineuses rénales chroniques

Les TVR chroniques unilatérales ou bilatérales sont souvent asymptomatiques, parfois révélées par une embolie pulmonaire. Les circonstances de survenues sont :

- les syndromes néphrotiques, le plus souvent par glomérulonéphrite extramembraneuse (GNEM) au cours desquelles elles peuvent entraîner une hématurie microscopique jusque-là absente ;
- les cancers du rein ou d'autres organes rétropéritonéaux atteignant ou envahissant la ou les veines rénale(s).

Plusieurs facteurs favorisent la TVR des GNEM : d'une part, l'hypercoagulabilité du syndrome néphrotique, favorisée par une hypoalbuminémie profonde, avec hyperplaquettose, hyperfibrinogénémie, élévation du facteur VIII, diminution des molécules anticoagulantes naturelles : protéine S libre et antithrombine III ; d'autre part, l'activation intrarénale de la coagulation, probablement d'origine immunologique, avec propagation des thromboses veinulaires vers les veines de plus grand calibre. Le diagnostic de TVR peut être suspecté par l'échographie Doppler qui peut mettre en évidence une augmentation de volume du (ou des) rein(s) atteint(s) et la diminution ou la disparition du flux veineux rénal. La TVR est confirmée soit directement par la veinographie rénale, invasive et avec risque de mobiliser un caillot, soit, au mieux, par l'angioscanner rénal, ou l'angio-IRM avec étude de la phase de retour veineux qui montre le défaut d'imprégnation du produit de contraste correspondant au caillot et la circulation collatérale.

Le traitement anticoagulant des TVR chroniques, identique à celui institué devant toute thrombose veineuse profonde, permet la recanalisation de la ou des veines thrombosé(e)s et prévient la survenue d'une embolie pulmonaire.

7.5.2 Thromboses veineuses rénales aiguës

Les TVR aiguës sont rares et symptomatiques, se manifestant par des douleurs lombaires, une hématurie macroscopique, une insuffisance rénale si la thrombose est bilatérale. Les circonstances de survenue sont variées, parmi lesquelles, non exhaustivement, les syndromes néphrotiques en particulier chez l'enfant hypovolémique,

les cancers (du rein, des voies urinaires, des organes génitaux, les lymphomes), les maladies inflammatoires rétropéritonéales ; rarement des épisodes infectieux divers, un traumatisme lombo-abdominal. Un état thrombophilique peut favoriser la survenue d'une TVR aiguë. Le traitement anticoagulant est la mesure thérapeutique essentielle ; le traitement fibrinolytique ou la thrombectomie chirurgicale ont été entrepris avec succès dans quelques cas.

Bibliographie

Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999;33:840–50.

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 2014;370:13–22.

Kanfer A. Prophylactic anticoagulation for renal vein thrombosis in nephrotics. J. Nephrol 1994;7:251–3.

Monographie : les vascularites. Rev Prat 2008 ; 58 :479-506.[5 articles].

Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431–42.

Textor SC, McKusick MA, Schirger AA, et al. Maladie rénovasculaire par athérosclérose chez les insuffisants rénaux. In: Hamburger J, editor. Actualités néphrologiques. Paris: Flammarion Médecine-Science; 1997:271–82.

Textor SC, Misra S, Oderich G. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: past, present and future. Kidney Int 2013;83:28–40.

Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, Grill D, Wiste H, McBane RD. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. Am J Kidney Dis 2008;51:224–32.

Syndrome hémolytique et urémique

Hemolytic uremic syndrome

8

Marie-Noëlle Peraldi[a], *Alain Kanfer*[b]
[a]Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 Paris, France,
[b]Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com, alain.kanfer@noos.fr

Résumé

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par l'association d'une anémie hémolytique de type mécanique, d'une thrombopénie périphérique et d'une insuffisance rénale aiguë dont la lésion histologique est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par la présence de dépôts de fibrine sous-endothéliaux et de thrombus intracapillaires ; des atteintes neurologiques, hépatiques, cardiaques peuvent aussi être présentes. Plusieurs formes de SHU sont décrites : (1) SHU « typique » ou « post-diarrhéique » causé par une entérocolite à *Escherichia coli* ou shigelles, atteignant l'enfant et l'adulte, survenant sporadiquement ou par petites épidémies saisonnières ; (2) SHU dit « atypique » non entérocolitique, plus rare ; (3) SHU d'autres causes : de la grossesse ou du post-partum, ou d'origine médicamenteuse, ou satellites de maladies sous-jacentes. Le mécanisme physiopathologique essentiel est la lésion des cellules endothéliales avec formation locale de thrombus fibrinoplaquettaires : dans le SHU typique les lésions provoquées par la toxine bactérienne aboutissent à l'activation locale de la coagulation, avec intervention du complément ; dans le SHU atypique, le complément est activé par mutations de certains de ses composants ou par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des molécules régulatrices de son activité. Le traitement est (1) symptomatique ; (2) étiopathogénique, dans les formes graves (rénales, neurologiques) et chez l'adulte : principalement constitué par la perfusion de plasma frais ou par les échanges plasmatiques ; d'autres traitements sont en cours d'études. Le pronostic des SHU post-diarrhéiques de l'enfant est généralement bon ; chez l'adulte la guérison est moins souvent obtenue, avec persistance d'une atteinte rénale de sévérité variable et/ou récidives d'épisodes aigus.

Mots clés : SHU ; Post-infectieux ; Atypique ; Complément ; Plasma ; Échanges plasmatiques

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined as the association of schizocytic/microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure due to lesions of renal thrombotic microangiopathy characterized by fibrin deposits and capillary thromboses. Moreover, neurologic, cardiac, hepatic manifestations are often

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00008-0

present. Several forms of HUS are observed: (1) the most frequent is post-diarrheal/typical SHU, also called STEC-HUS (Shiga-like toxin enterohemorragic *Escherichia coli*) affecting children and adults as seasonal outbreaks or in sporadic forms; (2) non-enterocolitic “atypical” HUS; (3) HUS associated with underlying/preexistent conditions, such as pregnancy or the post-partum, the use of several drugs (among them anti-vascular endothelial growth factor [VEGF]), autoimmune diseases, and metastatic cancers. HUS physiopathology involves endothelial lesions leading to platelet and coagulation activation and local thrombosis. In STEC-HUS bacterial toxin is the culprit; in atypical HUS, lesions are triggered by complement activation due to several mutations of its components or to auto-antibodies directed against regulators of the complement system. Therapy encompasses: (1) supportive treatment, including antihypertensive drugs and dialysis if necessary; (2) etiopathogenic treatment, made of fresh plasma infusions or plasma exchanges, indicated in severe (neurologic, oliguric) forms and in the adult patient. Other treatments, in particular anti-C5 monoclonal antibody eculuzimab, are currently (2014) under investigation. Outcome of STEC-HUS in children is often favourable, whereas in adults and in atypical HUS renal sequelae may persist, and recurrence of HUS flares may occur.

Keywords: HUS; Postinfectious; Atypica; Complement; Plasma; Plasma exchanges

8.1 Définition

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) définissent le groupe des microangiopathies thrombotiques (MAT) caractérisées par l’association :

- d’une anémie hémolytique de type mécanique et d’une thrombopénie périphérique ;
- de lésions de thromboses microvasculaires fibrinoplaquettaires responsables d’atteintes viscérales.

Les deux entités, SHU et PTT, se différencient :

- par l’atteinte viscérale prédominante : atteinte rénale dans le SHU, atteinte neurologique centrale dans le PTT ;
- par le déficit en ADAMTS 13 (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*), la protéase qui en situation physiologique clive les multimères du facteur Willebrand, atténuant ainsi son pouvoir proagrégant plaquettaire.

Au cours du PTT, la concentration plasmatique d’ADAMTS 13 est effondrée, soit comme conséquence d’une mutation, soit plus souvent par effet inhibiteur d’un auto-anticorps détectable dans le sang circulant. Bien que cette classification clinique doive être maintenue (Tableau 8.1) en raison de circonstances étiologiques, de la physiopathologie et de la possibilité d’indications thérapeutiques différentes, des formes « limites » peuvent rendre difficile la distinction entre ces deux formes de MAT, en raison, par exemple, de la présence de signes neurologiques chez des patients ayant une atteinte rénale sévère, ou d’une concentration plasmatique limite en ADAMTS 13. La Figure 8.1 illustre le chevauchement entre les différents syndromes. Les lésions de MAT se rencontrent également au cours

Tableau 8.1 Caractéristiques biologiques de distinction entre SHU et PTT

Forme clinique	SHU	PTT
Hémoglobine	(≈ 8–9 g/dL)	(≈ 8–9 g/dL)
Plaquettes	≈ 40–80 000/mm^3	≈ 10–30 000/mm^3
Créatininémie	> 300 µmol/L ± oligurie	normale ou < 120 µmol/L
Activité plasmatique ADAMTS 13[a]	> 20 %	< 10 %

SHU : syndrome hémolytique et urémique ; PPT : purpura thrombotique thrombocytopénique.
[a] Dosage à obtenir aussitôt que possible après l'admission du patient.

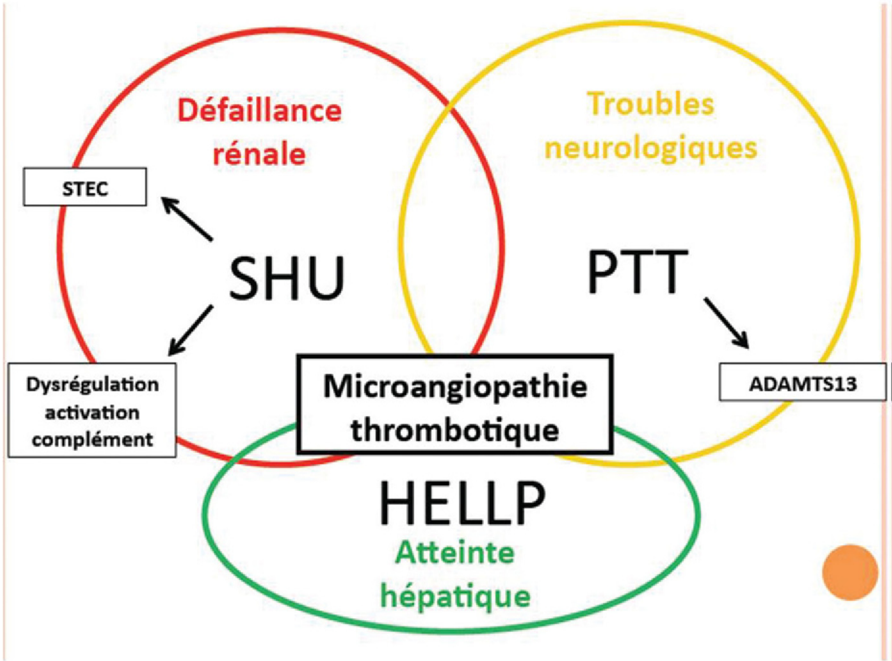


Figure 8.1 Les microangiopathies thrombotiques. Particularités et chevauchement des différentes formes de microangiopathies thrombotiques. SHU : syndrome hémolytique et urémique ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; HELLP : syndrome HELLP de la grossesse ; ADAMTS 13 : protéase clivant les multimères du facteur Willebrand.

d'autres pathologies telles que la sclérodermie, l'hypertension artérielle maligne, le syndrome HELPP (voir chapitre « Rein et grossesse »), le syndrome des anti-phospholipides, la néphropathie post-allogreffe de moelle osseuse, ou encore le rejet humoral. Certains médicaments peuvent également entraîner les lésions

de MAT (clopidrogel, gemcitabine, molécules anti-*vascular endothelial growth factor* [VEGF]).

Ce chapitre sera consacré exclusivement au SHU, dans ses différents aspects cliniques, étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Ses circonstances étiologiques et de survenue sont citées dans le Tableau 8.2.

Tableau 8.2 Classification des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU)

SHU post-infectieux
Forme dite typique (STEC-SHU) : entérobactéries productrices de *Shiga toxin*, certaines souches d'*E. coli* (notamment O157-H7), shigelles, salmonelles
Autres agents infectieux : *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, virus coxackies, échovirus, virus d'Epstein-Barr
SHU au cours de l'infection par le VIH
SHU « atypique » lié à des anomalies du complément héréditaires ou sporadiques
Rare, souvent récidivant, décrit chez les enfants et les jeunes adultes (transmission autosomale dominante ou récessive)
Formes compliquant une maladie sous-jacente
Lupus érythémateux disséminé
Syndrome des antiphospholipides
Sclérodermie
Hypertension artérielle maligne
Néphropathie glomérulaire préexistante
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Maladie de Castelman
SHU au cours de la grossesse et du post-partum
Au cours de la grossesse : SHU compliquant une prééclampsie avec thrombopénie, coagulation intravasculaire disséminée et atteinte hépatique, pronostic maternel généralement favorable
SHU du post-partum : survenant après un intervalle libre dans les 3 mois suivant l'accouchement, tableau brutal et grave, guérison souvent incomplète avec insuffisance rénale et hypertension artérielle séquellaires
SHU associé aux cancers et aux traitements anticancéreux
Cancers métastasés, notamment gastrique
Chimiothérapies : mitomycine, bléomycine, cisplatine, gemcitabine
Radiothérapie
SHU au décours de la transplantation
Rejet humoral sévère de greffe rénale (rejet « vasculaire »)
Traitement par ciclosporine A ou tacrolimus après greffe de rein, cœur, foie, moelle osseuse
Autres causes toxiques
Contraception orale compliquée d'hypertension artérielle (rare)
Cocaïne
Interféron alpha
Quinine
Molécules anti-angiogéniques (anti-VEGF)

8.2 Signes biocliniques communs aux syndromes hémolytiques et urémiques

On distingue les signes suivants :

- signes cliniques révélateurs : peu spécifiques avec asthénie, pâleur, purpura, hématurie ; le diagnostic se fonde sur l'association de signes rénaux et hématologiques ;
- signes rénaux : hématurie microscopique ou macroscopique ; protéinurie variable ; hypertension artérielle inconstamment présente ; le signe majeur est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) oligurique ou anurique dans les formes les plus graves ;
- signes hématologiques : anémie hémolytique de type mécanique avec présence de schizocytes et test de Coombs négatif, dont les stigmates sont les suivants : LDH élevée, haptoglobinémie effondrée inférieure à 0,20 g/L, réticulocytes supérieurs à 120 000/mm^3 ; thrombopénie périphérique le plus souvent de l'ordre de 50–70 000/mm^3, rarement compliquée de syndrome hémorragique, associée à la présence de D-dimères et, rarement, à une coagulopathie de consommation manifeste. Ces signes traduisent l'activation, principalement intrarénale, de la coagulation. Une hyperleucocytose modérée est fréquente ;
- signes d'atteinte d'autres viscères, inconstamment présents :
  - des signes neurologiques peuvent être présents : confusion, déficits moteurs, convulsions, traduisant probablement l'existence de microthromboses cérébrales,
  - des signes d'atteinte hépatique cytolytique reflétant l'existence de microthromboses intrahépatiques,
  - des signes d'atteinte myocardique révélés par l'élévation des enzymes cardiaques,
  - des signes biocliniques de pancréatite.

D'autres signes cliniques sont sous la dépendance des circonstances étiologiques : par exemple : infection intestinale, maladie auto-immune sous-jacente (Tableau 8.2).

8.3 Lésions histologiques ; diagnostic anatomopathologique

Chez l'enfant, la biopsie rénale n'est pas réalisée de façon systématique parce que le tableau clinique et, chez la plupart d'entre eux, les circonstances étiologiques (le plus souvent un épisode diarrhéique) sont très évocateurs, et parce que le SHU est l'une des causes les plus fréquentes d'IRA. Chez l'adulte, parce que le SHU est rare et que d'autres situations peuvent conduire à un tableau bioclinique voisin (par exemple l'association d'une hémolyse toxique et d'une nécrose tubulaire aiguë), la biopsie rénale est indiquée, faite après correction de l'HTA et de la thrombopénie.

Les lésions rénales du SHU sont différentes selon l'âge du patient. Chez les enfants de moins de cinq ans, les lésions sont essentiellement glomérulaires avec lésions des cellules endothéliales glomérulaires et aspect typique en « double contour » des anses capillaires, liées aux dépôts sous-endothéliaux ; les lésions artériolaires sont rares. Ces formes glomérulaires sont de bon pronostic. Chez les enfants plus grands et les adultes, les lésions glomérulaires (Figure 8.2), du même type, peuvent être plus marquées : glomérules d'aspect ischémique, lésions des cellules mésangiales avec au maximum aspect nécrotique de mésangiolyse ; elles sont surtout associées à des

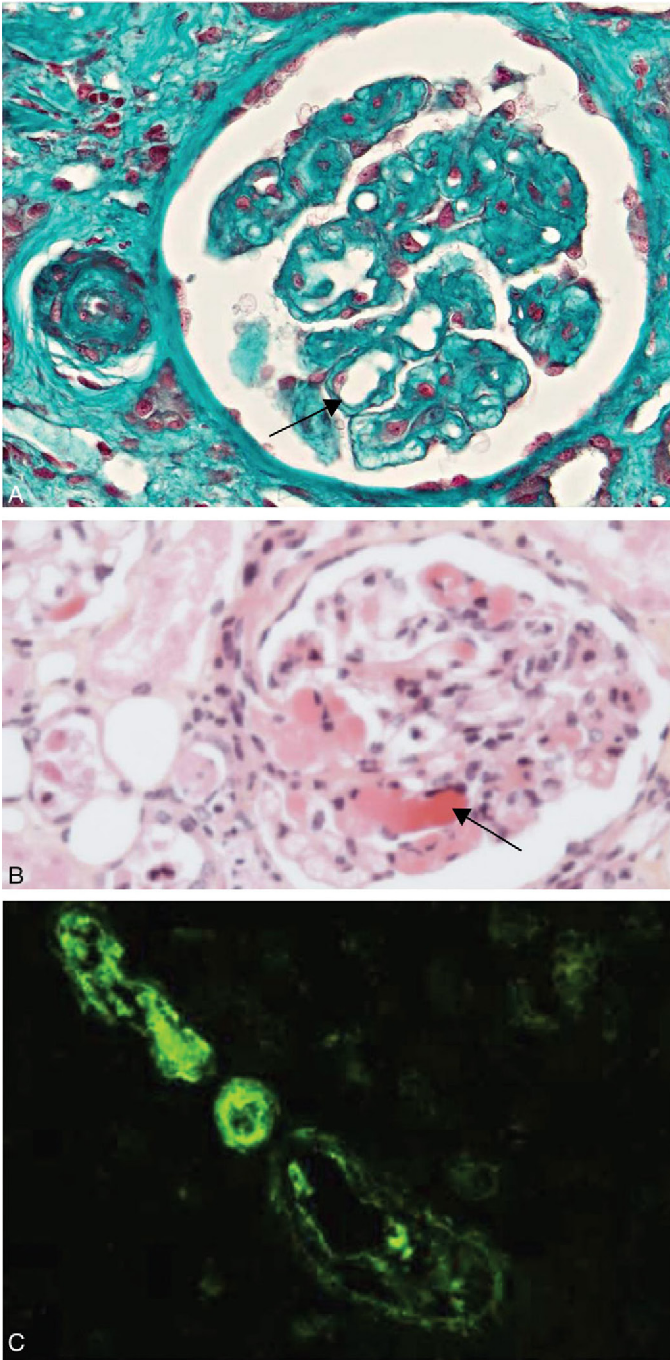


Figure 8.2 Syndrome hémolytique et urémique. A. Microscopie optique. Aspect de microangiopathie thrombotique glomérulaire avec présence de doubles contours (flèche). B. Microscopie optique. Lésions de microangiopathie thrombotique glomérulaire avec présence de thromboses intracapillaires (flèche). C. Immunofluorescence avec sérum anti-fibrinogène : aspect de dépôts de fibrine artériolaires.

lésions artériolaires avec prolifération intimale rétrécissant la lumière vasculaire et, dans les cas histologiquement les plus sévères, obstruction complète par un thrombus de fibrine. Les formes artériolaires sont de pronostic plus sévère car elles ne permettent généralement qu'une récupération incomplète de la fonction rénale. Les deux types de lésions, glomérulaires et artériolaires, peuvent coexister, en particulier chez l'adulte.

En immunofluorescence : présence de dépôts de fibrine sous-endothéliaux, intracapillaires et intra-artériolaires.

8.4 Formes étiologiques et physiopathologiques du syndrome hémolytique et urémique

8.4.1 Syndrome hémolytique et urémique « typique » post-diarrhéique

8.4.1.1 Épidémiologie, tableau clinique

Ce type de SHU est la conséquence d'une entérocolite bactérienne dont le germe responsable est presque toujours un *Escherichia coli*, sécréteur de toxines *Shiga-like* (Stx1 et Stx2), vasculotoxiques ; il s'agit de protéines d'environ 70 kD formées d'une sous-unité A et de plusieurs sous-unités B. Pour cette raison, cette affection est aussi nommée STEC-SHU (pour « Shiga-like toxin *E. coli* ») ; elle affecte plus souvent l'enfant que l'adulte, les incidences annuelles, variables selon les pays, étant de l'ordre 1 à 5 pour 100 000 avec une légère prévalence chez les filles. Il s'agit souvent de mini-épidémies saisonnières de quelques dizaines ou centaines de personnes, survenant pendant les mois chauds, comme récemment (2011) en Allemagne et en France dans l'agglomération de Bordeaux. Le risque de développer la maladie au cours d'une infection par *E. coli* O157-H7 est de 10 à 30 %. L'origine de l'infection est alimentaire chez la plupart des patients, de nature variée : viande hachée cuite insuffisamment, lait, certains fruits ou légumes, eau contaminée par des selles animales. Lors d'épidémies, il est important que les autorités sanitaires s'efforcent de retrouver la source de la contamination alimentaire.

Les signes digestifs précèdent généralement de quelques jours les autres signes et sont à type de diarrhée hémorragique ou liquidienne avec douleurs abdominales ; parfois le tableau est chirurgical avec lésions ischémiques coliques nécessitant une résection plus ou moins étendue. Des signes neurologiques, notamment des convulsions, peuvent être présents.

L'atteinte rénale (voir ci-dessus) est de sévérité variable ; cependant 30 à 50 % des patients qui sont oliguriques doivent être traités par dialyse.

Dans ces formes typiques, la coproculture standard ne retrouve que de façon inconstante l'entérobactérie responsable : *E. coli* de sérotype O157-H7 ou O104-H4, ou shigelle. Le gène codant pour la toxine Stx produite par les entérobactéries et qui est directement responsable des lésions des cellules endothéliales peut être mis en évidence dans les selles par la technique de PCR.

8.4.1.2 Physiopathologie : fixation de la toxine sur les cellules endothéliales du rein

La Stx est transportée de la muqueuse intestinale vers le rein (et d'autres organes éventuellement atteints) par des voies et des mécanismes mal connus, faisant probablement intervenir les polynucléaires. Les sous-unités B de la toxine se lient de manière spécifique à des récepteurs glycolipidiques (Gb3, galabiosyl céramide et globotriosyl céramide) présents dans le rein (cellules endothéliales et cellules épithéliales tubulaires) et le système nerveux central. La toxine est alors internalisée : la sous-unité A est dissociée des sous-unités B et va exercer l'effet cytotoxique (par inhibition de la synthèse protéique et mort cellulaire).

De nombreux travaux au cours des dernières années ont permis, au moins en partie, de préciser les mécanismes impliqués dans la toxicité vasculaire des Stx et la formation in situ des thrombus au contact de la cellule endothéliale. In vitro, il été montré que la fixation de Stx sur ces cellules stimule la production de cytokines cytotoxiques et du facteur tissulaire procoagulant, entraîne l'activation plaquettaire, permet la surexpression de molécules d'adhésion avec attraction des leucocytes, se fixe sur les multimères de facteur Willebrand et inhibe leur dégradation par ADAMTS 13. Récemment, l'intervention de la voie alterne du système complémentaire dans le SHU post-diarrhéique a été suggérée :

- par des données expérimentales : Stx entraîne la surexpression endothéliale d'une molécule d'adhérence, la P-sélectine, qui fixe des composants activés du complément et consécutivement diminue l'expression de la thrombomoduline, une molécule essentielle pour la conservation du caractère non thrombogène de l'endothélium ;
- par la présence dans le sérum des patients de produits d'activation de composants du complément, alors même que la concentration de C3 est normale dans le sang circulant : ce fait pourrait avoir une implication thérapeutique importante, comme indiqué plus loin dans ce chapitre.

D'autres conséquences des lésions endothéliales causées par la toxine sont à l'origine d'anomalies détectables dans le sang circulant :

- défaut de fibrinolyse : diminution de la concentration plasmatique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), constitutivement produit par les cellules endothéliales, avec à l'opposé augmentation de la concentration de l'inhibiteur de type 1 du t-PA (PAI-1) antifibrinolytique, ce qui pourrait contribuer à la persistance de dépôts intraglomérulaires de fibrine. La concentration de PAI-1 circulant semble de plus avoir une valeur pronostique à long terme, les taux les plus élevés étant corrélés avec la présence d'une insuffisance rénale résiduelle au décours de l'épisode aigu du SHU ;
- présence dans le plasma de multimères anormalement lourds de facteur von Willebrand, comme indiqué ci-dessus ;
- déséquilibre de la production endothéliale des prostanoïdes : en faveur du thromboxane (TXA2) proagrégant/vasoconstricteur et en défaveur de la prostacycline (PGI2) antiagrégante/vasodilatatrice, comme peuvent le refléter les concentrations respectives de leurs métabolites plasmatiques stables.

8.4.2 Autres syndromes hémolytiques et urémiques post-infectieux

Très rares, de pathogénie incertaine, les mieux caractérisés sont dus à *Streptococcus pneumoniae* et sont une complication grave de certaines pneumonies. D'autres causes infectieuses sont citées dans le Tableau 8.2.

8.4.3 Syndrome hémolytique et urémique « atypique »

Cette affection est définie par l'absence de syndrome entérocolitique précédant l'apparition du SHU, et l'absence de maladie sous-jacente. Elle est beaucoup plus rare que le SHU post-diarrhéique (correspondant à environ 5 % de l'ensemble des SHU) ; elle peut survenir à tout âge et n'a pas de particularités cliniques initiales permettant de l'en distinguer. Sa particularité est évolutive, marquée par la possible survenue de récidives après une phase d'amélioration, et/ou par une progression d'un seul tenant vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les anomalies du complément sont fondamentales dans la genèse du SHU atypique ; certaines d'entre elles sont acquises, d'autres génétiques. Ces anomalies expliquent 60 % des cas de SHU atypiques. Un bref rappel des principaux composants du complément est schématisé dans la Figure 8.3, et les principales protéines régulatrices, dont plusieurs sont impliquées dans la physiopathologie des MAT, sont énumérées dans le Tableau 8.3.

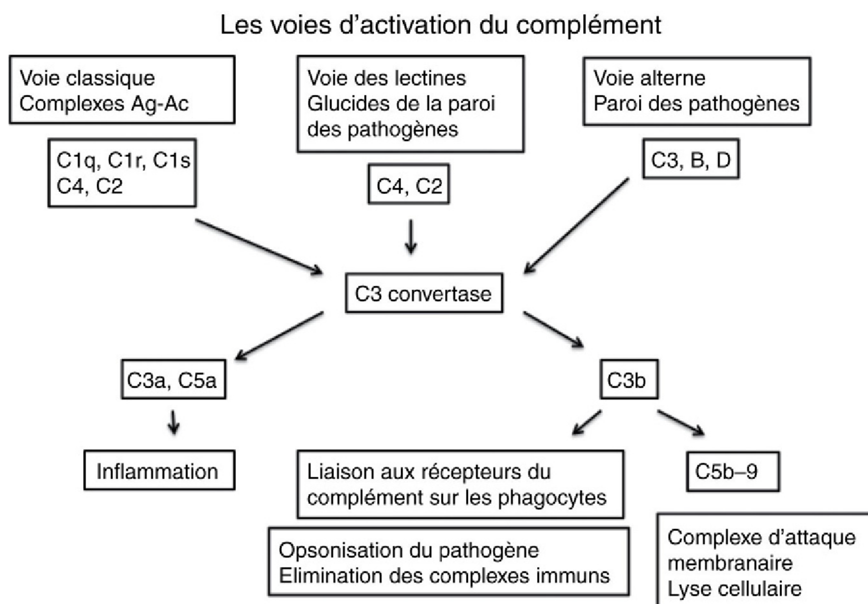


Figure 8.3 Les composants de la cascade du complément.

Tableau 8.3 Principales protéines inhibitrices de la voie classique et de la voie alterne du complément

Nom	Rôle
Inhibiteur de C1	Se lie à C1r et C1s
C4-BP	Co-facteur du facteur I
Facteur H	Se lie à C3b
Facteur I	Clive C3b et C4b
MCP (*membrane co-factor protein*)	Co-facteur de I pour inactiver C3b et C4b

De nombreuses mutations de composants du complément ont été décrites dans le SHU atypique : elles ont toutes pour conséquence l'activation du système complémentaire avec, sous l'effet du C3b et de la C3b convertase, surexpression du complexe d'attaque C5b-9. Les plus fréquentes des anomalies sont représentées par l'inactivation par mutation(s) ou par auto-anticorps du facteur H du complément (CFH) qui, lui-même, est un puissant inactivateur du C3b et de la C3b convertase. Les patients avec auto-anticorps ont souvent des mutations associées du gène *CFHR1* régulateur. Point important, la concentration de facteur H circulant est souvent normale. Le dosage plasmatique de C3 est lui diminué dans 30 à 50 % des cas. Le pronostic rénal est sévère avec 80 % des patients en dialyse après une ou deux poussées.

Les autres anomalies génétiques du système complémentaire concernent :

- les mutations de la protéine MCP ; la plupart des patients ont une diminution d'expression membranaire sur les leucocytes. La particularité clinique des mutations de MCP est la fréquence des récidives, mais le bon pronostic à long terme avec 80 % des patients ne nécessitant pas l'épuration extrarénale ;
- les mutations du facteur I, dont le pronostic est aussi sévère que lors des mutations du facteur H ;
- les mutations dans le complexe de la C3 convertase, qui donnent le plus souvent un gain de fonction. L'hypocomplémentémie est très fréquente ;
- les mutations du facteur B, rares, qui augmentent l'activité de la C3 convertase et s'accompagnent d'un C3 bas et de dépôts de C3 à la surface des cellules endothéliales.

Plusieurs patients ont des mutations multiples. De plus, de nombreux polymorphismes dans les gènes codant pour les protéines du complément ont été décrits. Leur rôle pathogène précis dans la survenue des SHU reste à déterminer.

8.4.4 Syndromes hémolytiques et urémiques satellites d'une maladie sous-jacente

Les circonstances étiologiques de ces SHU apparaissent dans le Tableau 8.2 ; deux d'entre elles sont détaillées ci-après.

8.4.4.1 SHU post-chimiothérapique et après allogreffes ou autogreffes de moelle osseuse

Ils sont de plus en plus fréquents. L'agent responsable le plus connu est la mitomycine dont la toxicité endothéliale est liée à la dose et le risque de SHU évalué entre 2

et 10 % selon le type de traitement. D'autres chimiothérapies (notamment comportant du cisplatine, de la bléomycine, de la gemcitabine) et le conditionnement des greffes de moelle peuvent se compliquer de SHU. Ces formes sont de mauvais pronostic.

8.4.4.2 SHU au cours de l'infection par le VIH

Leur incidence a beaucoup diminué avec l'institution des traitement antiviraux actuels : un SHU affectait 6 % des patients atteints de sida dans une étude de 1994, alors qu'elle est actuellement inférieure à 1 %. Le SHU survient à un stade tardif de l'histoire naturelle de l'infection, chez un patient sévèrement immunodéprimé. Une série récente avec étude de cas contrôle a mis en évidence des lésions rénales souvent sévères (nécrose corticale chez trois patients sur 15) ; chez ces patients, des schizocytes circulants ont été détectés quatre mois en moyenne avant les autres signes cliniques. Le cytomégalovirus semble responsable d'au moins une partie de ces SHU. Le pronostic est sévère, avec une médiane de survie ne dépassant pas six mois.

8.5 Traitement et pronostic

8.5.1 Traitement symptomatique

C'est :

- la correction de la déshydratation extracellulaire consécutive à l'épisode diarrhéique ;
- le traitement de l'IRA et de ses complications par épuration extrarénale (presque toujours hémodialyse) ;
- le traitement de l'hypertension artérielle au mieux par inhibiteur du système rénine-angiotensine (en raison de l'hyperangiotensinémie).

8.5.2 Traitement étiopathogénique

Le traitement dépend en partie du type de SHU. Cependant il n'y a pas actuellement (2014) de consensus sur les modalités de la thérapeutique étiopathogénique des différents SHU. Les indications les plus habituellement recommandées sont décrites dans les paragraphes suivants.

8.5.2.1 Méthodes

8.5.2.1.1 Injection de plasma frais et/ou échanges plasmatiques

Les protocoles thérapeutiques sont les suivants :

- plasma frais congelé : 10 à 20 mL/kg/j pendant 10 à 15 jours ;
- échanges plasmatiques : 1,5 à 2 L de plasma par jour ou toutes les 48 heures, 8 à 12 échanges étant nécessaires dans la plupart des cas.

En fait, la durée du traitement dépend de son effet : il est poursuivi tant que persistent les signes d'activité de la maladie, notamment l'hémolyse, et, en cas d'amélioration, jusqu'à obtention d'un état hématologique, rénal, neurologique stable.

Les effets bénéfiques peuvent être dus :

- pour les transfusions de plasma à l'apport de composants normaux du système complémentaire (par exemple CFH), et de molécules contribuant à la restauration d'une activité plasmatique antiagrégante et fibrinolytique normale ;
- pour les échanges plasmatiques à la soustraction de composants activés du complément et d'anticorps anti-CFH, et/ou à la soustraction de multimères du facteur Willebrand et/ou à la soustraction du PAI-1 antifibrinolytique.

L'efficacité de ces traitements, aujourd'hui reconnue au moins chez l'adulte, est manifeste avant tout sur les signes hématologiques et sur les signes neurologiques.

8.5.2.1.2 Autres traitements

L'éculizumab : cet anticorps monoclonal est dirigé contre C5 et C5a et empêche la formation du complexe d'attaque du complément ; il est apporté sous forme d'une perfusion intraveineuse une fois par semaine. Il est à l'origine d'améliorations spectaculaires dans quelques cas de SHU post-diarrhéiques ou atypiques, qui seront à confirmer dans des études plus vastes. L'éculizumab favorise la survenue de méningites et doit être associé à une prophylaxie antibiotique anti-méningococcique.

Les autres possibilités thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 8.4. La plupart de ces traitements n'ont été donnés qu'à un petit nombre de patients sans étude randomisée.

8.5.2.2 Indications thérapeutiques

Ces indications sont encore débattues. Il est certain que les progrès dans la connaissance physiopathologique des diverses formes de SHU et leur traduction dans la pratique clinique permettront d'affiner les indications thérapeutiques et de les individualiser.

Tableau 8.4 Traitements adjuvants proposés dans les syndromes hémolytiques et urémiques

Traitement	Commentaire
Corticoïdes (prednisone 1 mg/kg/j)	Proposés dans les formes graves, associés aux échanges plasmatiques
Aspirine, 100–500 mg/j Persantine, 400–600 mg/j Prostacycline, 4–20 mg/kg/j	Efficacité toujours discutée malgré de nombreuses études
Immunoglobulines polyvalentes 0,4 g/kg/j pendant 5 jours	Résultats contradictoires
Vitamine E, 1 g/m^2/j	Donnée chez l'enfant sur la base de taux faibles au cours du SHU et de propriétés antioxydantes ; traitement non toxique
Immunoadsorption du plasma sur colonnes de protéine A sépharose	Une étude portant sur 11 patients avec SHU et cancer : 7 guérisons complètes
Immunoglobulines anti-*Shiga-like toxin*	Encore au stade expérimental (efficace chez le lapin)

8.5.2.2.1 Formes cliniques graves pédiatriques de SHU post-diarrhéiques ou atypiques avec signes neurologiques, oligurie, thrombopénie majeure ; SHU de l'adulte

Perfusions de plasma, ou, si le service hospitalier en a l'expérience, échanges plasmatiques. Cette indication est quasi-unanimement admise, les échanges plasmatiques ayant selon plusieurs études une efficacité supérieure aux perfusions de plasma seules. Une telle attitude est justifiée d'une part par l'urgence thérapeutique, d'autre part par l'éventualité dans cette situation d'être en présence d'un PPT dont c'est le traitement, et dont le dosage d'ADAMTS 13 apportera ultérieurement la preuve.

L'adjonction au traitement d'éculizumab est controversée : il peut avoir des indications chez les patients ne répondant pas favorablement au plasma ou aux échanges plasmatiques, ou chez les patients pour qui la pratique des échanges plasmatiques est malaisée ou impossible (par exemple le petit enfant).

8.5.2.2.2 SHU de sévérité moindre

Le traitement symptomatique seul est indiqué dans les formes habituelles du SHU post-diarrhéique de l'enfant.

8.5.3 Pronostic

Il dépend essentiellement :

- du contexte de survenue ;
- de l'extension des lésions vasculaires appréciées par la ponction biopsie rénale.

Les formes habituelles de SHU post-diarrhéique de l'enfant guérissent dans environ 80 % des cas. Le traitement par plasma ou échanges plasmatiques n'est pas associé à une durée plus courte de la maladie ni à un meilleur pronostic à un an ; cependant, l'étude histologique à distance montre une meilleure guérison des lésions rénales chez les enfants traités par plasma. Chez les adultes, le traitement par plasma frais et/ou échanges plasmatiques s'accompagne dans la majorité des cas d'une amélioration neurologique et hématologique franche et rapide. L'amélioration de la fonction rénale est plus variable : elle est fréquente (80 %) en cas de SHU post-diarrhéique. Dans les autres formes de SHU de l'adulte, la fonction rénale reste souvent altérée avec HTA fréquente et, selon le contexte, un taux de mortalité dépassant 50 % à six mois (particulièrement dans les SHU secondaires aux traitements antinéoplasiques, ou à l'infection par le VIH).

Bibliographie

Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104: hemolytic-uremic syndrome in France: outcome with eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2014;29:565–72.

Lemaignen A, Ridel C, Hertig A, Rondeau E. Syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli* : quels enseignements tirer après l'épidémie européenne de 2011. Nephrol Ther 2013;9:129–36.

Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. Semin Immunopathol 2014;doi: 10.1007/s00281-014-0416-x.

Lithiase rénale

Urolithiasis

9

Olivier Kourilsky[a, b]
[a]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France, [b]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris , France
mail : auka@wanadoo.fr

Résumé

La lithiase rénale est d'une très grande fréquence et est favorisée par de nombreux facteurs, notamment diététiques. Le plus souvent, elle se manifeste par une colique néphrétique ou une hématurie, parfois par une complication, en particulier une pyélonéphrite. Le diagnostic repose sur l'imagerie (échographie, radiographie sans préparation, uroscanner). L'analyse du calcul doit être faite chaque fois que possible afin de préciser la nature de la lithiase. Celle-ci est dans trois quarts des cas de nature calcique. La lithiase calcique peut être secondaire, notamment à une hyperparathyroïdie, ou idiopathique. Elle peut alors s'accompagner ou non d'une hypercalciurie, dont le mécanisme est complexe. D'autres anomalies métaboliques peuvent être associées (hyperuricurie, hyperoxalurie) et favoriser la récidive des calculs. La lithiase urique est radiotransparente, favorisée par un trouble du métabolisme de l'acide urique et des urines acides. La lithiase cystinique est une maladie génétique entraînant une lithiase faiblement radio-opaque, volontiers récidivante et multiple. La lithiase phospho-ammoniaco-magnésienne est une lithiase infectieuse favorisée par des germes uréasiques, comportant un risque de développement rapide de calcul coralliforme. Quelle que soit sa nature, la lithiase rénale peut se compliquer d'obstruction ou d'infections parfois sévères, voire d'insuffisance rénale chronique si elle a été négligée. Le traitement des lithiases doit toujours comprendre deux aspects : le traitement du calcul visant à en assurer l'élimination et le traitement de la maladie lithiasique. Les techniques urologiques de traitement des calculs ont fait des progrès considérables grâce à l'utilisation, parfois combinée, de la chirurgie percutanée, de la lithotripsie extracorporelle et de la chirurgie endoscopique. Ces différentes méthodes ont fait reculer les indications de la chirurgie traditionnelle à ciel ouvert. Le traitement de la maladie lithiasique est toujours nécessaire en cas de lithiase récidivante. Il repose sur l'identification du type de lithiase et de son mécanisme. Il nécessite donc la réalisation de bilans métaboliques, d'autant plus approfondis qu'il s'agit d'une lithiase récidivante et bilatérale. La cure de diurèse est un élément fondamental du traitement préventif de toute lithiase. L'alcalinisation est un traitement très efficace des lithiases uriques, et une mesure indispensable dans le traitement des lithiases cystiniques. Le traitement des lithiases calciques dépend des anomalies métaboliques constatées et de l'évolutivité de la lithiase.

Mots clés : Lithiase rénale ; Colique néphrétique ; Hématurie ; Calciurie ; Imagerie

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00009-2

Abstract

Urolithiasis is extremely frequent and induced by a number of factors, in particular dietary factors. The usual symptoms are colic pain, hematuria, or a complication such as acute pyelonephritis. The diagnosis is made by radiological methods (echography, tomodensitometry). Analysis of the stone is mandatory. Calcium lithiasis is the most frequent etiology and may be secondary (e.g. hyperparathyroidism) or idiopathic. In that case, it may be associated (or not) with hypercalciuria. Hyperuricuria or hyperoxaluria may be associated. Uric lithiasis is radiotransparent and favoured by metabolic factors and acid urine. Cystinic lithiasis is a genetic disease, mostly recurrent. Lithiasis may also be of infectious origin, leading to coralliform stones. The complications of urolithiasis are mainly obstruction, infection, and in some cases (especially when neglected) chronic renal failure. The treatment of urolithiasis has two aspects: elimination of stone, and treatment of underlying disease. Combination of percutaneous surgery, extracorporeal lithotripsy and endoscopic surgery has brought considerable progress. Traditional open surgery is now rarely indicated. Treatment of underlying metabolic abnormalities relies on their identification. Abundant diuresis is indicated in all forms of lithiasis, alcalinisation in uric lithiasis and cystinic lithiasis. The treatment of calcium lithiasis depends on its mechanism.

Keywords: Renal lithiasis; Colic pain; Hematuria; Urine calcium; Imaging

9.1 Introduction

La lithiase est une des plus anciennes maladies connues. Sa fréquence a régulièrement augmenté depuis un siècle dans la population occidentale, parallèlement à l'amélioration du niveau de vie. Cette augmentation est notamment liée à des facteurs alimentaires (consommation accrue de protéines animales) et favorisée par le surpoids. La lithiase urinaire atteint actuellement près de 5 % de la population et est à l'origine d'une morbidité non négligeable. La lithiase vésicale est devenue exceptionnelle ; la localisation des calculs est le plus souvent rénale ou urétérale. Leur traitement chirurgical a fait des progrès considérables grâce à la chirurgie percutanée, la lithotripsie extracorporelle et la chirurgie endoscopique. Néanmoins, certaines lithiases ont tendance à récidiver en l'absence de traitement et peuvent alors être responsables de manifestations douloureuses invalidantes, voire de complications sévères nécessitant des interventions chirurgicales répétées et comportant des risques d'altération définitive de la fonction rénale. Le traitement des lithiases comprend donc toujours deux aspects : le traitement des calculs et le traitement de la maladie lithiasique. Ce dernier repose sur la connaissance de la nature du calcul (calcique dans trois quarts des cas) et l'enquête étiologique.

9.2 Mécanismes de la formation et de la croissance des calculs

Un calcul est formé de constituants minéraux cristallins (oxalate ou phosphate de calcium par exemple), ou organiques (acide urique, cystine), et d'une matrice protéique. La composition d'un calcul peut être mixte. Ainsi, un noyau d'acide urique peut

constituer le premier élément d'un calcul d'oxalate de calcium et réciproquement. Pour analyser un calcul, il est donc nécessaire de le couper et de l'examiner dans sa totalité. La spectrophotométrie infrarouge, qui n'est possible que dans certains laboratoires spécialisés, est une des meilleures méthodes d'analyse.

À l'état normal, l'urine contient de très nombreux constituants cristallins, qui sont maintenus à l'état soluble par une dilution suffisante et la présence de substances inhibant la cristallisation. La survenue d'une sursaturation des urines joue un rôle important dans la genèse de la lithiase.

La formation et la croissance des calculs sont favorisées par plusieurs facteurs, qui peuvent être éventuellement associés :

- une augmentation de la concentration des sels lithogènes dans les urines. Celle-ci peut être due à une augmentation de leur excrétion urinaire (hypercalciurie, hyperoxalurie, hyperuricurie), ou à une diurèse trop faible par suite d'apports hydriques insuffisants ;
- des modifications physicochimiques de l'urine aboutissant à une diminution du pouvoir solvant de l'urine. Un pH acide favorise la sursaturation en acide urique ou en cystine, un pH alcalin favorise la sursaturation en phosphates. L'infection urinaire, notamment à germes uréasiques, peut entraîner une croissance très rapide des calculs. L'activité des inhibiteurs de la cristallisation pourrait être diminuée chez les lithiasiques par rapport aux sujets normaux, et favoriser la formation de calculs pour un même degré de sursaturation des urines. Ces inhibiteurs sont nombreux mais ne sont pas tous identifiés (citrate, pyrophosphates, magnésium, polyanions, certaines glycoprotéines telles que la néphrocalcine) ;
- une anomalie des voies excrétrices responsable de stase et d'infection ;
- des facteurs génétiques (cystinurie congénitale) ou liés à l'environnement (pays chauds) peuvent intervenir. La lithiase atteint plus fréquemment l'homme que la femme.

La formation des calculs passe par une phase de nucléation des sels dissous et une phase de rétention des cristaux. Celle-ci est obligatoire pour que les cristaux ne soient pas éliminés spontanément. Elle peut être liée à des anomalies urologiques ou à une fixation dans le néphron. La fixation survient en amont de la papille, qui joue le rôle d'un filtre et retient les cristaux ayant un diamètre supérieur à celui de ses pores. La croissance des calculs, favorisée par les divers facteurs cités plus haut, entraîne les manifestations de la maladie lithiasique lorsque le calcul a atteint un volume empêchant son élimination spontanée. La lithiase est dite en phase d'activité chirurgicale lorsqu'une complication telle qu'une colique néphrétique, une hématurie, une infection, révèle la présence du calcul dans les voies urinaires. Cette phase succède, parfois après plusieurs années, à la phase d'activité métabolique qui a conduit à la formation et à la croissance du calcul. Ce long délai explique que les anomalies métaboliques éventuellement responsables de cette formation puissent ne plus être décelables en phase d'activité chirurgicale.

9.3 Manifestations de la lithiase urinaire

La lithiase peut demeurer latente pendant de nombreuses années. Elle peut alors être découverte à l'occasion d'un examen radiologique de l'abdomen ou de la colonne dorsolombaire, d'une échographie abdominale, ou d'un examen tomodensitométrique.

Le plus souvent, les lithiases se manifestent par des complications liées à la présence du calcul dans les voies excrétrices.

9.3.1 Manifestations douloureuses

La colique néphrétique est le signe révélateur le plus fréquent. Des manifestations douloureuses chroniques, à type de pesanteurs ou de douleurs lombaires, voire de douleurs évoquant une origine digestive, peuvent conduire au diagnostic. Elles sont liées à une distension progressive du bassinet et peuvent révéler une hydronéphrose déjà importante.

9.3.2 Hématurie

L'hématurie, macroscopique ou microscopique, peut être contemporaine ou non d'un épisode douloureux. Une lithiase doit donc toujours être évoquée en présence d'une hématurie microscopique ou macroscopique isolée. À l'inverse, l'absence d'hématurie microscopique au cours d'une crise douloureuse abdominale doit faire mettre en doute le diagnostic de colique néphrétique.

9.3.3 Manifestations infectieuses

La présence d'un corps étranger dans les voies excrétrices favorise l'infection urinaire. Il peut s'agir d'infections urinaires basses à répétition, qui doivent conduire à un bilan urologique. Le plus souvent, il s'agit d'une pyélonéphrite aiguë sur obstacle, dont les conséquences peuvent être très graves (septicémie, choc septique). Ceci souligne l'importance de la recherche systématique, en urgence, d'un obstacle urinaire au cours de toute pyélonéphrite. De même, une colique néphrétique fébrile est une urgence urologique qui impose la levée de l'obstacle.

9.3.4 Insuffisance rénale aiguë

Une lithiase peut être découverte lors d'une insuffisance rénale aiguë anurique. Le plus souvent, il s'agit d'une lithiase sur rein unique, l'autre rein ayant déjà été détruit ou étant congénitalement absent, plus rarement d'une lithiase obstructive bilatérale. L'insuffisance rénale aiguë peut aussi compliquer une septicémie consécutive à une lithiase infectée.

9.3.5 Insuffisance rénale chronique

Beaucoup plus rarement, la lithiase peut être découverte lors du bilan d'une insuffisance rénale chronique liée à une néphrite interstitielle chronique.

9.4 Bilan d'un patient atteint de lithiase

9.4.1 Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire précise les caractéristiques des manifestations douloureuses. Une lithiase survenant toujours du même côté suggère plutôt une anomalie de la voie

excrétrice ; une lithiase bilatérale suggère plutôt une anomalie métabolique. Il faut rechercher des antécédents personnels et familiaux, apprécier les habitudes alimentaires, la ration hydrique, connaître les éventuelles prises médicamenteuses. L'examen clinique habituel doit être complété par un examen urinaire à la bandelette ou un examen cytobactériologique à la recherche d'une infection. La constatation de cristaux dans l'urine n'a aucune valeur formelle.

9.4.2 Bilan radiologique

L'imagerie permet de confirmer le diagnostic, d'apprécier le retentissement de la lithiase et contribue à l'enquête étiologique.

9.4.2.1 Radiographies de l'appareil urinaire sans préparation

Elles peuvent révéler des calculs radio-opaques, même de petite taille. Les opacités se projettent dans les aires rénales ou le long du trajet des uretères. Leur localisation peut être précisée par des clichés de profil ou de trois quarts. Les calculs uriques sont radiotransparents, les calculs contenant du calcium sont radio-opaques ; les calculs de cystine sont faiblement radio-opaques. L'examen tomodensitométrique sans injection peut déceler des calculs non visibles sur les clichés standard (ou l'échographie, voir 9.4.2.4). Les calculs de l'uretère terminal doivent être distingués des phlébolithes pelviens, arrondis et situés sur le trajet des vaisseaux.

9.4.2.2 Échographie rénale

Elle permet d'apprécier la dilatation des cavités excrétrices au-dessus du calcul. Elle précise également la taille des reins, l'épaisseur et l'échogénicité de la corticale, ainsi que la régularité de ses contours. Elle peut enfin visualiser des calculs radiotransparents non décelés sur la radiographie sans préparation, et d'une manière générale tous les calculs de volume suffisant (diamètre supérieur à quelques millimètres), sauf s'ils sont urétéraux. L'image du calcul, hyperéchogène, est prolongée d'un cône d'ombre, de grande valeur diagnostique. En cas de doute, l'examen tomodensitométrique sans injection a une résolution plus puissante pour affirmer l'existence de calculs.

9.4.2.3 Uroscanner

Il a remplacé l'urographie intraveineuse et reste l'examen de référence dans toute lithiase rénale.

Il est effectué en cas de doute diagnostique au cours d'un syndrome douloureux abdominal (un uroscanner normal en période douloureuse exclut le diagnostic de colique néphrétique). Il montre le calcul (ou la lacune due à un calcul radiotransparent) et apprécie le retentissement sus-jacent. Il peut s'agir d'une dilatation modérée de la voie excrétrice en amont de l'obstacle, d'un retard de sécrétion, parfois d'un rein muet même sur les clichés tardifs à 12 heures et 24 heures. L'œdème situé autour d'un calcul de la jonction urétérovésicale peut également être visible sur les cystographies.

Lorsqu'il est effectué après expulsion du calcul et disparition de la distension gazeuse intestinale, l'uroscanner peut montrer des signes de migration calculeuse récente : uretère hypotonique, visible sur tous les clichés, ou au contraire spastique. Il permet alors de mettre en évidence d'autres calculs, et surtout de rechercher une anomalie des voies excrétrices et d'apprécier son retentissement rénal éventuel. Les anomalies des voies excrétrices les plus fréquemment en cause sont celles qui sont responsables de stase urinaire : syndrome de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère congénital, sténose urétérale. Il peut également s'agir de diverticules caliciels, d'ectasies canaliculaires précalicielles (maladie de Cacchi-Ricci), fréquemment associées à des microlithiases.

Enfin, l'uroscanner est indispensable avant lithotripsie extracorporelle, pour apprécier avec précision la localisation du calcul et l'état de la voie excrétrice, qui doit être libre.

9.4.2.4 Autres examens radiologiques

D'autres examens radiologiques peuvent être pratiqués en fonction du contexte. Rappelons que l'examen tomodensitométrique peut être utile lorsque l'échographie ne permet pas de faire la distinction entre calcul radiotransparent et tumeur de la voie excrétrice, ou d'affirmer la présence d'un petit calcul. L'opacification descendante après ponction du bassinet sous contrôle échographique, plus rarement l'opacification rétrograde, sont parfois indiquées pour préciser la nature d'un obstacle.

9.4.3 Analyse des calculs

Les calculs, qu'ils soient évacués spontanément ou enlevés chirurgicalement, doivent être analysés dans leur totalité, y compris leur noyau. La majorité d'entre eux a, en effet, une composition mixte. Il faut donc rechercher le calcium, l'oxalate et les phosphates, mais aussi l'acide urique, la cystine. L'oxalate de calcium est le constituant le plus fréquemment rencontré. Il peut être le constituant exclusif, le constituant majoritaire ou le noyau de certains calculs d'acide urique. Il peut s'agir d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) de couleur brune, à surface bourgeonnante et ombiliquée, ou d'oxalate de calcium dihydraté (weddellite), de couleur plus claire, souvent en oursin. Les calculs uriques sont oranges ou bruns et à surface lisse. Les calculs de cystine ont une couleur claire et une surface irrégulière. L'analyse des calculs est précieuse pour le diagnostic étiologique de la maladie lithiasique. Elle devra idéalement être réalisée par spectrophotométrie infrarouge, éventuellement complétée par des méthodes chimiques.

9.4.4 Bilan métabolique

Il a pour but de rechercher une anomalie métabolique à l'origine de la lithiase. Non indispensable lors d'un premier épisode sauf s'il s'agit d'un sujet très jeune ou en présence d'antécédents familiaux, il doit être d'autant plus approfondi qu'il s'agit d'une lithiase récidivante et bilatérale.

9.4.4.1 Bilan de dépistage

Il comprend traditionnellement un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, répété sur trois jours. Les mesures ambulatoires sont plus contraignantes mais plus fiables, notamment en ce qui concerne la calciurie, qui augmente en décubitus. Ce bilan doit comprendre le dosage de la calcémie et des protides, de la phosphorémie, des phosphatases alcalines, un ionogramme sanguin avec bicarbonates plasmatiques, un dosage de la calciurie et de la phosphaturie des 24 heures, avec ionogramme urinaire et créatininurie. Les recueils urinaires permettent également d'apprécier le volume de la diurèse.

Il faut ajouter à ce bilan un dosage de l'uricémie et de l'uricurie des 24 heures, même si la lithiase est radio-opaque, une mesure du pH urinaire sur urines fraîches, éventuellement un dosage d'oxalurie et de cystinurie (Tableau 9.1).

La calciurie normale est inférieure à 0,1 mmol/kg/24 h. L'uricurie normale est inférieure à 4,7 mmol/24 h. La présence de cristaux dans l'urine n'a aucune valeur formelle pour le diagnostic de lithiase, sauf s'il s'agit de cristaux de cystine ou de substances médicamenteuses. Une étude plus fine de la cristallurie peut être réalisée dans certains laboratoires spécialisés.

9.4.4.2 Explorations plus approfondies

Il s'agit d'explorations destinées à préciser le mécanisme d'une hypercalciurie ou à rechercher une hyperparathyroïdie. Elles sont également effectuées en cas d'hypercalcémie de cause incertaine ou avec parathormone (PTH) normale. Elles comprennent notamment le dosage de la calcémie ionisée, du rapport calcium créatinine urinaire, la mesure du taux de réabsorption des phosphates (TRP), du Tm des phosphates rapporté au DFG, le dosage de la PTH, de la vitamine D_3. Les premiers prélèvements sont effectués après trois jours d'un régime pauvre en protéines et en sodium, apportant moins de 400 mg de calcium par jour, le patient étant à jeun depuis la veille au soir. Ils sont répétés après absorption d'un gramme de calcium (test de Pak). Le rapport calcium/créatinine est normalement inférieur à 0,3 mmol/mmol à jeun et 0,5 mmol/mmol après charge calcique. Un taux de PTH restant normal (ne s'abaissant pas) après charge calcique est en faveur d'une hyperparathyroïdie (voir ci-dessous).

Tableau 9.1 **Bilan métabolique de dépistage chez un patient atteint de lithiase**

Prélèvements à effectuer trois fois	
Dans le sang	Protides, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, uricémie, ionogramme sanguin avec bicarbonates
Dans les urines de 24 heures	Calciurie, uricurie, créatininurie, ionogramme urinaire (dans certains cas oxalurie et cystinurie)
Sur les urines fraîches	pH urinaire

9.5 Principales variétés de lithiase

9.5.1 Lithiase calcique

Les lithiases calciques représentent plus de 80 % des lithiases rénales. Le bilan étiologique, entrepris en cas de lithiase bilatérale récidivante, permet d'identifier des lithiases calciques secondaires ou primitives.

9.5.1.1 Lithiases calciques secondaires

De nombreuses affections peuvent être à l'origine d'une lithiase calcique.

9.5.1.1.1 Hyperparathyroïdie primitive

Elle est responsable d'environ 10 % des lithiases calciques. Les calculs sont formés aussi bien d'oxalate que de phosphate de calcium. L'hyperrésorption osseuse due à la PTH est responsable de l'hypercalcémie. Il existe également une augmentation de la synthèse rénale de calcitriol ou 1,25$(OH)_2$D3 sous l'effet de la PTH et de l'hypophosphorémie, qui stimule l'absorption intestinale de calcium. Ceci explique l'élévation de la calciurie malgré l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium induite par la PTH.

Le diagnostic est évoqué avant tout sur l'hypercalcémie avec augmentation du calcium ionisé et l'hypophosphorémie inférieure à 0,9 mmol/L. La calciurie à jeun est élevée avec un rapport calcium créatinine supérieur à 0,3 mmol/mmol. Le TRP et le Tm des phosphates sont abaissés (TRP inférieur à 80 %, Tm phosphates/DFG inférieur à 0,8 mmol/L). La confirmation du diagnostic est apportée par un taux de PTH intacte 1-84 élevé. La coexistence d'un taux de PTH normal et d'une hypercalcémie, ou d'un taux de PTH restant normal ou élevé après charge calcique, indique une sécrétion inappropriée de PTH et suggère également l'hyperparathyroïdie. Dans les cas difficiles (hyperparathyroïdie normocalcémique par exemple), les épreuves fonctionnelles peuvent être utiles. La prise quotidienne de 50 à 100 mg d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs semaines peut également démasquer l'hypercalcémie. La tentative de localisation de l'adénome par échographie cervicale ou examen tomodensitométrique n'est pas indispensable pour une première intervention exploratrice, si celle-ci est effectuée par un chirurgien expérimenté.

9.5.1.1.2 Hyperrésorptions osseuses d'autre origine

Elles sont plus rares. Il peut s'agir d'une hypercalciurie secondaire à une immobilisation prolongée (ce qui souligne l'intérêt d'effectuer les bilans phosphocalciques en ambulatoire), à une maladie de Paget, à un syndrome de Cushing ou à une hyperthyroïdie, exceptionnellement à une lyse osseuse par des métastases ou des lésions myélomateuses, qui se manifeste surtout par une hypercalcémie.

9.5.1.1.3 Acidose tubulaire distale (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »)

Il s'agit d'une affection touchant le tube distal, responsable d'une acidose métabolique, l'acidose tubulaire distale de type 1 par défaut d'élimination des ions H^+, et

d'un retard de croissance. L'acidose métabolique hyperchlorémique s'accompagne d'une hypokaliémie et d'une hypocitraturie. Les urines sont insuffisamment acides, le pH étant supérieur à 6. La consommation des tampons osseux favorise l'hypercalciurie, et il existe fréquemment une néphrocalcinose. Dans certains cas, ce syndrome n'entraîne pas de nanisme et peut être découvert chez l'adulte à l'occasion d'une lithiase calcique récidivante. Les épreuves fonctionnelles sont nécessaires pour mettre en évidence le défaut d'acidification de l'urine. Le traitement repose exclusivement sur la correction permanente de l'acidose par l'alcalinisation. Certaines maladies auto-immunes (syndrome de Gougerot-Sjögren) peuvent s'accompagner d'une acidose tubulaire distale acquise, associée à des infiltrats inflammatoires de l'interstitium.

9.5.1.1.4 Ectasies canaliculaires précalicielles (maladie de Cacchi-Ricci)

Il s'agit d'une maladie congénitale fréquente comportant une dilatation des canaux collecteurs et souvent associée à une hypercalciurie par défaut de réabsorption tubulaire du calcium, avec microlithiases récidivantes et parfois néphrocalcinose. L'aspect urographique est typique (stries en bouquet dans la médullaire), mais il doit être observé en dehors de toute compression. De plus, les produits de contraste actuellement utilisés (Omnipaque®, Iopamiron®, Hexabrix®), à l'exception du Télébrix®, peuvent donner de faux aspects de Cacchi-Ricci. Il ne faut donc retenir que les images caractéristiques.

9.5.1.1.5 Autres causes de lithiase calcique secondaire

9.5.1.1.5.1 Hyperabsorption digestive de calcium L'hyperabsorption digestive de calcium peut s'observer au cours de l'intoxication par la vitamine D ou de la sarcoïdose, ou à la suite d'une déplétion phosphorée induite par des antiacides contenant des gels d'alumine.

9.5.1.1.5.2 Hyperoxaluries majeures Ces hyperoxaluries majeures (oxalurie supérieure à 1000 µmol ou 90 mg/24 h) s'observent essentiellement au cours de maladies intestinales (maladie de Crohn, résections intestinales étendues) entraînant une malabsorption des graisses qui favorise l'absorption intestinale massive d'oxalates, et dans l'oxalose. Cette maladie rare, liée dans la plupart des cas à un déficit en alanine glyoxylate aminotransférase, est responsable d'une oxalurie majeure avec lithiase oxalocalcique, néphrocalcinose et insuffisance rénale.

9.5.1.2 Lithiases calciques primitives

Lorsque les causes précédentes ont été éliminées, on estime que les lithiases calciques sont primitives. Elles peuvent s'accompagner ou non d'une hypercalciurie.

9.5.1.2.1 Lithiases calciques avec hypercalciurie

La calciurie, mesurée en ambulatoire et sans régime particulier, est trouvée à plusieurs reprises supérieure à 0,1 mmol/kg/j. Cette situation correspond à un peu moins de la moitié des lithiases calciques idiopathiques récidivantes.

9.5.1.2.1.1 Hypercalciurie par excès d'apport calcique Ces hypercalciuries d'origine diététique sont la première cause à rechercher. Elles sont favorisées par l'apport excessif de calcium (trouvé essentiellement dans les produits laitiers), mais aussi par l'apport excessif de protéines d'origine animale, de sodium, de glucides. L'apport excessif de calcium peut être observé en dehors du caricatural syndrome de Burnett (excès d'apport de lait et d'alcalins). L'augmentation de la calciurie consécutive à un excès de protéines animales est notamment liée à l'acidose induite par ce régime, entraînant une libération des tampons osseux calciques. L'excès d'apport sodé entraîne une inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium. L'apport excessif de glucides entraîne un hyperinsulinisme réactionnel qui inhibe la réabsorption tubulaire du calcium. La sensibilité de la calciurie à ces facteurs diététiques est plus grande chez le sujet lithiasique que chez le sujet normal, ce qui souligne la notion de terrain prédisposé. Si l'hypercalciurie persiste après correction de ces erreurs diététiques éventuelles, elle est dite idiopathique.

9.5.1.2.1.2 Hypercalciurie idiopathique L'hypercalciurie idiopathique peut être sporadique ou familiale. Sa physiopathologie est complexe et n'est pas complètement élucidée, malgré de nombreuses tentatives de classification. La plus connue est celle de Pak, qui a tenté de classer les hypercalciuries idiopathiques en fonction de trois mécanismes théoriques possibles : augmentation de l'absorption intestinale de calcium, diminution de la réabsorption rénale du calcium, hyperrésorption osseuse. Pour cet auteur, ce dernier mécanisme n'est pas rencontré en dehors de l'hyperparathyroïdie primaire, et les hypercalciuries peuvent donc être classées en hypercalciuries absorptives, avec rapport calcium/créatinine normal à jeun mais s'élevant exagérément après charge calcique, et hypercalciuries rénales, avec persistance d'un rapport calcium/créatinine élevé après jeûne calcique.

Dans le premier cas, l'hyperabsorption intestinale du calcium entraîne une élévation transitoire et minime de la calcémie qui freine la sécrétion de PTH. La calciurie se normalise après régime pauvre en calcium. L'hyperabsorption intestinale pourrait être due à une anomalie primitive de l'épithélium intestinal, avec sensibilité accrue des cellules intestinales à l'action de la vitamine D. Un excès de synthèse rénale de calcitriol, éventuellement favorisé par un défaut primitif de la réabsorption tubulaire du phosphore, a également été incriminé. Dans ce dernier cas, une résorption osseuse participe à l'hypercalciurie et celle-ci n'est pas entièrement normalisée par le jeûne calcique, qui peut provoquer à la longue une déminéralisation osseuse.

L'hypercalciurie d'origine rénale serait liée à une atteinte rénale tubulaire primitive. L'hypercalciurie, persistant à jeun, entraîne une hyperparathyroïdie secondaire qui maintient la calcémie à un taux normal au prix d'une résorption osseuse. Cette hyperparathyroïdie modérée est freinable par la charge calcique. La fuite rénale de calcium peut être réduite par les diurétiques thiazidiques, qui augmentent la réabsorption tubulaire proximale et distale du calcium.

Cette classification des hypercalciuries est trop schématique pour rendre compte des situations observées en clinique. Comme il a été dit plus haut, une hypercalciurie à jeun

est constatée dans de nombreuses hypercalciuries idiopathiques, même absorptives, associée à une PTH normale ou basse, une hypophosphorémie et un taux élevé de calcitriol. Une résorption osseuse primitive exagérée a été également suggérée par plusieurs études. De plus, au plan thérapeutique, il semble que les diurétiques thiazidiques aient la même efficacité quel que soit le type de l'hypercalciurie, alors qu'un régime excessivement pauvre en calcium peut comporter des risques dans certaines hypercalciuries absorptives.

Ces difficultés de classification n'ont donc pas de conséquence pratique majeure et il est surtout essentiel de distinguer les hypercalciuries diététiques (par excès d'apport) des hypercalciuries idiopathiques.

9.5.1.2.2 Lithiases calciques primitives sans hypercalciurie

Elles représentent en fait plus de la moitié des lithiases calciques primitives, et il faut alors rechercher d'autres anomalies métaboliques.

9.5.1.2.2.1 Hyperoxalurie Près de 80 % des calculs urinaires contiennent de l'oxalate. Cependant, l'oxalurie est le plus souvent normale chez les sujets ayant une lithiase calcique idiopathique (inférieure à 450 µmol ou 40 mg/24 h). L'oxalurie peut varier de façon importante en fonction des apports alimentaires en oxalate, mais aussi en calcium. Un régime apportant moins de 800 mg de calcium par jour augmente l'absorption d'oxalates et l'oxalurie. L'hyperoxalurie d'origine métabolique est beaucoup plus rare en dehors de l'oxalose.

Il semble que l'excrétion moyenne d'oxalates soit un peu plus élevée chez les sujets lithiasiques que chez les sujets témoins, tout en demeurant dans les valeurs normales (hyperoxalurie marginale). L'insolubilité de l'oxalate de calcium et le rôle favorisant d'une hyperoxalurie modérée dans la lithiase calcique incitent à rechercher et traiter les facteurs diététiques susceptibles d'induire l'augmentation de l'oxalurie (apport alimentaire important d'oxalates, fortes doses de vitamine C, voire apport insuffisant de calcium).

9.5.1.2.2.2 Hyperuricurie L'association d'une hyperuricurie à une lithiase calcique est assez fréquente. Plus d'un quart des patients ayant une lithiase calcique récidivante ont une uricurie supérieure à 4,7 mmol/24 h. Il s'agit fréquemment de patients ayant un surpoids et l'uricémie est normale. L'hyperuricurie peut faciliter la formation de calculs calciques en favorisant la cristallisation de l'oxalate de calcium autour d'un noyau d'acide urique. Elle semble réduire l'activité des inhibiteurs de la cristallisation.

9.5.1.2.2.3 Hypocitraturie Le citrate est l'un des principaux inhibiteurs de bas poids moléculaire de la cristallisation, notamment pour l'oxalate et le phosphate de calcium. Une hypocitraturie (citraturie inférieure à 1,4 mmol ou 270 mg/24 h) a été constatée chez 20 à 60 % des patients atteints de lithiase. Elle est favorisée notamment par une acidose métabolique.

9.5.1.2.2.4 Absence d'anomalie métabolique Dix à 20 % des patients atteints de lithiase calcique récidivante n'ont aucune anomalie métabolique décelable. Outre le

fait que certaines anomalies métaboliques peuvent être intermittentes, on incrimine chez ces sujets un déficit en facteurs inhibant la cristallisation.

9.5.2 Lithiase urique

Elle représente près de 10 % des lithiases dans les pays occidentaux, beaucoup plus dans certains pays chauds. La lithiase urique est radiotransparente. L'acide urique non dissocié est très insoluble. Il est éliminé sous cette forme lorsque les urines sont acides. Lorsque le pH est alcalin, la majorité de l'acide urique est éliminée sous forme d'urate de sodium très soluble. La composition des calculs d'acide urique est parfois mixte, comportant en particulier de l'oxalate de calcium, soit en périphérie, soit au niveau du noyau. La solubilité en milieu alcalin peut s'en trouver affectée. Les facteurs favorisant la survenue d'une lithiase urique sont donc l'hyperuricémie, l'hyperuricurie et l'acidité des urines. L'hyperuricémie peut être primitive, ou secondaire, notamment à une lyse cellulaire massive (chimiothérapie intensive lors de syndromes myélo- ou lymphoprolifératifs), à un syndrome de Lesh-Nyhan. L'absorption de bière en quantité importante augmente également la synthèse de l'acide urique. L'hyperuricurie peut également s'observer sans hyperuricémie à la suite de traitements uricosuriques (probénécide) ou d'un régime anormalement riche en purines. L'acidité urinaire, avec pH urinaire inférieur à 6, est un facteur particulièrement important, qui peut être observé en l'absence d'hyperuricurie. Le pH urinaire semble particulièrement acide chez les sujets atteints de lithiase urique. Tout facteur susceptible de diminuer le pH urinaire, en particulier la déshydratation qui augmente la réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates, favorise la survenue d'une lithiase urique.

9.5.3 Lithiase cystinique

La lithiase cystinique est rare (environ 1 % des lithiases), mais elle est importante à reconnaître car elle peut avoir des conséquences graves et nécessite des mesures thérapeutiques particulières.

Elle est secondaire à une tubulopathie chronique héréditaire, dont la transmission est autosomique récessive. Le défaut de réabsorption tubulaire touche quatre acides aminés dibasiques : cystine, lysine, arginine, ornithine. La cystine, peu soluble en milieu acide, est responsable de lithiases récidivantes, bilatérales, souvent multiples et parfois coralliformes. Les calculs de cystine sont faiblement radio-opaques et leur composition peut être mixte.

La cystinurie physiologique est inférieure à 80 µmol (ou environ 20 mg) par 24 heures. L'élimination urinaire peut être très importante chez les sujets homozygotes, atteignant 4200 µmol ou 1000 mg/24 h.

Le diagnostic doit être évoqué sur le caractère récidivant et bilatéral d'une lithiase faiblement radio-opaque, les antécédents familiaux et la mise en évidence de la cystinurie pathologique. L'existence de cristaux de cystine dans les urines du matin a une grande valeur. La réaction de Brand est positive dès que la concentration urinaire en cystine dépasse 300 µmol ou 70 mg/L. Le dosage quantitatif de la cystinurie peut être effectué dans certains laboratoires spécialisés.

9.5.4 Lithiase phospho-ammoniaco-magnésienne

C'est une lithiase infectieuse, représentant environ 10 % des lithiases rénales, et plus fréquente chez la femme.

Elle apparaît lorsqu'il existe une infection urinaire chronique à germes uréasiques, notamment à *Proteus*. Cette infection est favorisée par une cause urologique responsable de stase. Les calculs de phosphates ammoniaco-magnésiens (struvite) sont associés à la présence de phosphate de calcium carbonaté (carbapatite) et se développent dans des urines alcalines et riches en ammoniaque, sous l'effet de l'uréase de certaines bactéries à Gram négatif, notamment les *Proteus*, klebsielles, *Pseudomonas*. Les calculs peuvent se développer silencieusement et très rapidement, aboutissant en quelques semaines ou mois à des calculs coralliformes. Toute anomalie urologique responsable de stase et d'infection urinaire doit faire redouter la formation de tels calculs.

9.5.5 Lithiases médicamenteuses

Outre les médicaments susceptibles de favoriser la survenue d'une lithiase par augmentation de la calciurie (vitamine D) ou de l'uricurie (uricosuriques), certains médicaments peuvent cristalliser dans les urines et être à l'origine d'une lithiase. La glafénine, maintenant retirée du commerce, a été l'un des plus connus. Des lithiases ont été également observées avec le triamtérène ; les sulfamides anti-infectieux : sulfaméthoxazole, sulfadiazine ; l'acétazolamide ; la nitrofurantoïne ; l'allopurinol et surtout certaines antiprotéases comme l'indinavir. Ces lithiases médicamenteuses représentent moins de 1 % des lithiases rénales.

9.5.6 Localisations particulières de la lithiase

9.5.6.1 Néphrocalcinose

Elle comporte des calcifications médullaires, souvent bilatérales, situées dans les canaux collecteurs au sein des papilles rénales. Ces microlithiases peuvent migrer dans les cavités excrétrices ou demeurer dans la médullaire, où elles sont inaccessibles à la lithotripsie extracorporelle. La néphrocalcinose peut s'observer en particulier dans la maladie de Cacchi-Ricci, dans l'acidose tubulaire distale, dans les hypercalcémies chroniques. Parfois, aucune anomalie métabolique n'est retrouvée.

9.5.6.2 Lithiases calicielles

Elles peuvent se développer dans des calices pathologiques (diverticules). La symptomatologie peut être nulle si elles ne migrent pas, ou se limiter à une hématurie microscopique. Des épisodes d'hématurie macroscopique ou des complications infectieuses peuvent révéler ces lithiases.

9.5.6.3 Lithiases coralliformes

Elles s'observent en particulier dans les lithiases phospho-ammoniaco-magnésiennes ou cystiniques. Les calculs peuvent mouler toutes les cavités rénales, et entraîner

une destruction progressive et parfois silencieuse du parenchyme rénal, dans certains cas une pyélonéphrite xanthogranulomateuse unilatérale simulant une volumineuse tumeur. Rappelons que le développement de calculs coralliformes en milieu infecté peut être rapide, en quelques semaines ou mois.

9.5.6.4 Lithiases vésicales

Devenues très rares actuellement, elles se développent en amont d'un obstacle cervicoprostatique important.

9.5.7 Circonstances particulières

9.5.7.1 Grossesse

La fréquence de la lithiase urinaire ne semble pas augmentée par la grossesse, malgré une augmentation de la calciurie induite par l'augmentation de la production de calcitriol. Ceci s'explique probablement par une augmentation parallèle du pouvoir inhibant la cristallisation des urines. La stase urinaire, fréquente au cours de la grossesse, peut néanmoins favoriser la formation d'un calcul. La symptomatologie est parfois atypique et l'interprétation de l'échographie doit tenir compte de la dilatation physiologique des cavités au cours de la grossesse.

En cas de colique néphrétique, des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités. En cas d'infection urinaire, les ampicillines et les céphalosporines peuvent être utilisées ; les aminosides ne peuvent être utilisés qu'à faible posologie et pendant une durée brève.

9.5.7.2 Dialyse chronique

Bien que les urines de l'insuffisant rénal chronique au stade de la dialyse soient rares et diluées, la lithiase n'est pas exceptionnelle chez les dialysés. Elle peut être responsable de douleurs lombaires ou de coliques néphrétiques. Les calculs contiennent souvent de l'oxalate (l'oxalémie des dialysés est fréquemment élevée) ou des protéines.

9.5.7.3 Transplantation rénale

Les lithiases après transplantation rénale peuvent être favorisées par une hyperparathyroïdie persistante. Elles n'entraînent pas de colique néphrétique en raison de la dénervation du rein. La lithiase peut donc être révélée par une anurie ou une oligurie, une élévation rapide de la créatininémie ou une hématurie. L'échographie, puis l'urographie permettent de faire le diagnostic et d'éliminer notamment une crise de rejet.

9.6 Pronostic et évolution de la lithiase rénale

L'évolution de la lithiase rénale est extrêmement variable suivant le type de lithiase et les anomalies métaboliques éventuelles sous-jacentes. Le calcul lui-même peut être éliminé à l'occasion d'une ou plusieurs crises de colique néphrétique, ou rester en

place pendant des mois ou des années, notamment lorsqu'il est situé dans un diverticule caliciel inférieur. Sa taille peut rester stable ou augmenter, en particulier si des anomalies métaboliques persistent, ou si aucune mesure préventive n'est appliquée.

Les deux complications principales de la lithiase sont l'obstruction et l'infection.

L'obstruction est généralement responsable de douleurs, mais peut se développer à bas bruit. Une obstruction importante et prolongée comporte un risque de lésions rénales irréversibles. Ces lésions peuvent être induites par l'hyperpression en l'absence de toute infection surajoutée. L'obstruction complète d'une voie excrétrice unique entraîne une anurie. Une obstruction complète pendant plus de deux à trois semaines risque d'entraîner des lésions irréversibles du rein, avec récupération incomplète de la fonction rénale. Les risques de lésions rénales induites par une obstruction incomplète prolongée dépendent du degré de l'obstruction et de l'infection surajoutée.

L'infection, favorisée par la présence d'un corps étranger dans les voies excrétrices, est d'autant plus grave que la lithiase est obstructive. Il peut s'agir d'une pyélonéphrite ou d'une septicémie à point de départ urinaire. La recherche d'un obstacle lithiasique est impérative et urgente dans ces circonstances, et sa découverte doit conduire au drainage immédiat des urines infectées en amont de l'obstacle.

Chez certains patients, la lithiase reste unique et est évacuée après un ou plusieurs épisodes de colique néphrétique. Chez d'autres, la lithiase récidive, est responsable de manifestations douloureuses fréquentes et pénibles, et peut être à l'origine de complications. La répétition de ces complications et l'absence d'un traitement approprié de la maladie lithiasique peuvent entraîner des lésions de pyélonéphrite chronique, uni- ou bilatérales, et parfois conduire à une insuffisance rénale chronique.

Malgré sa fréquence élevée, la lithiase est rarement responsable d'insuffisance rénale terminale. On estime que moins de 5 % des insuffisances rénales chroniques nécessitant l'épuration extrarénale sont secondaires à une lithiase (ce qui représente cependant près du tiers des néphropathies interstitielles). Les lithiases récidivantes, bilatérales, dues à des maladies métaboliques (hypercalciurie, hyperuricurie, cystinurie) et les lithiases négligées sont celles qui comportent le plus grand risque d'une telle évolution.

9.7 Traitement de la lithiase

Outre le traitement symptomatique de la colique néphrétique, le traitement de la lithiase comprend deux aspects : le traitement des calculs et le traitement de la maladie lithiasique.

9.7.1 Le traitement de la colique néphrétique

Il comprend essentiellement l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie générale qui ont un effet anti-œdémateux et un effet antalgique. Les antispasmodiques n'ont pas d'effet démontré. Les antalgiques peuvent être associés, en évitant ceux contenant de la noramidopyrine. Les dérivés morphiniques sont parfois nécessaires. La restriction hydrique apparaît logique pour éviter d'augmenter la

pression hydrostatique au-dessus de l'obstacle, mais n'a pas d'effet démontré sur la douleur. Les urines sont tamisées afin de recueillir un éventuel calcul. Une crise de colique néphrétique hyperalgique, résistante au traitement, peut nécessiter en urgence la dérivation d'urine par montée de sonde ou l'exérèse du calcul.

9.7.2 Traitement des calculs

Les lithiases uriques et, à un moindre degré, les lithiases cystiniques sont solubles en milieu alcalin. Des calculs uriques, même de grande taille, peuvent être dissous grâce à une alcalinisation prolongée des urines, à condition qu'ils ne se calcifient pas et ne s'infectent pas, deux complications qui peuvent être favorisées par un pH urinaire supérieur à 7. Cette dissolution, parfois possible in situ en cas de calcul obstructif (perfusion d'une solution de bicarbonates par un cathéter de néphrostomie percutanée pendant plusieurs jours), doit donc être tentée sous surveillance très stricte. La dissolution d'une lithiase cystinique de grande taille est plus difficile à obtenir. Les calculs d'autre nature ne peuvent être dissous. Lorsque les calculs ont un diamètre inférieur à 7 ou 8 mm, il est souvent possible d'obtenir l'expulsion spontanée sous cure de diurèse, anti-inflammatoires et antispasmodiques. Cette expulsion peut être très rapide, en quelques jours ou moins de deux semaines. Cependant, certains calculs peuvent être expulsés spontanément plusieurs mois après leur découverte. Il n'y a aucun inconvénient à attendre l'expulsion spontanée si le calcul est de petite taille, n'entraîne pas de complication et si le patient est régulièrement surveillé.

Si le calcul a un diamètre supérieur à 8 mm, ou s'il s'est formé en amont d'un obstacle incomplet (par exemple sténose de la jonction pyélo-urétérale), il doit le plus souvent être traité chirurgicalement. Le recours au chirurgien est également impératif si le calcul est compliqué d'une infection sus-jacente, d'une colique néphrétique hyperalgique résistant au traitement, ou responsable d'une obstruction complète.

Le traitement urologique des calculs a considérablement évolué depuis quelques années, grâce à l'introduction de nouvelles techniques : chirurgie percutanée, lithotripsie extracorporelle, chirurgie endoscopique. La chirurgie traditionnelle à ciel ouvert n'est maintenant utilisée qu'en cas de contre-indication ou d'inefficacité de ces différentes méthodes.

Ces techniques peuvent être combinées et permettent l'extraction des calculs avec un pourcentage élevé de succès, tout en préservant au maximum le parenchyme rénal.

9.7.2.1 Chirurgie percutanée

La chirurgie percutanée permet l'introduction d'un néphroscope par une incision d'un demi-centimètre. L'urographie, ou parfois l'urétéropyélographie rétrograde, permet de déterminer la meilleure voie d'abord : accès par le calice où est située la lithiase, ou par un calice latéral permettant l'accès au bassinet. L'introduction d'un endoscope rigide ou souple permet de repérer le calcul, de l'extirper, de l'effriter ou même de réaliser une lithotripsie de contact avec une petite sonde à ultrasons. Une sonde de néphrostomie percutanée ou une sonde urétérale est laissée en place pendant environ 48 heures.

Cette technique a l'avantage de nécessiter une hospitalisation de brève durée et une reprise rapide des activités, au prix d'une cicatrice minime. Elle peut être répétée en cas de besoin.

Les risques de la chirurgie percutanée sont essentiellement les saignements, la perforation du bassinet ou les lésions d'organes adjacents (côlon). Les lésions du parenchyme rénal liées à l'introduction du dilatateur sont rares.

9.7.2.2 Lithotripsie extracorporelle

La lithotripsie extracorporelle par ondes de choc permet de fragmenter les lithiases par des ondes de choc focalisées sur le calcul, après repérage radiologique. Les ondes utilisées sont des ondes électriques, électromagnétiques ou piézo-électriques (ultrasons). Le repérage des calculs est réalisé par radiographie ou échographie, parfois par double repérage. Les modèles initiaux nécessitaient l'immersion du patient dans une baignoire pleine. Les modèles actuels transmettent les ondes de choc à travers un volume d'eau nettement moins important, par exemple un coussin rempli d'eau appliqué contre la paroi lombaire. Une anesthésie plus ou moins importante est nécessaire (neuroleptanalgésie, rarement anesthésie générale). Une séance de lithotripsie extracorporelle dure entre une demi-heure et une heure. La durée de l'hospitalisation est de l'ordre de 48 heures, ce qui représente un progrès considérable.

La lithotripsie s'adresse à des calculs uniques de taille inférieure ou égale à 20 mm, situés au niveau des calices supérieurs ou moyens ou du bassinet. Les calculs caliciels inférieurs se fragmentent, mais l'élimination de tous les fragments est plus difficile. La lithotripsie extracorporelle peut également traiter des calculs de l'uretère lombaire ou pelvien. La fragmentation des calculs peut donner lieu à des crises de coliques néphrétiques lors de l'élimination des fragments. La lithotripsie extracorporelle ne peut être réalisée que si la voie excrétrice est libre : c'est pourquoi une sonde urétérale en double J est généralement mise en place pendant quelques jours. Les complications de la lithotripsie sont rares. La lithiase infectée ne doit pas être traitée par lithotripsie en raison du risque de dissémination de l'infection. Les lésions traumatiques intrarénales à type de micro-hématomes sont pratiquement constantes, mais disparaissent en quelques mois. Il est préférable de ne pas dépasser trois séances de lithotripsie sur un même calcul afin d'éviter des lésions plus importantes. On ne traite habituellement pas les deux reins au cours de la même séance. Les fragments de calcul restant éventuellement en place peuvent être surveillés, ou enlevés par lithotomie percutanée. La survenue possible d'une hypertension artérielle permanente après lithotripsie, suggérée par certains travaux, n'a pas été confirmée jusqu'à présent par des études prospectives. Le pourcentage de succès de la lithotripsie extracorporelle varie entre 70 et plus de 90 % selon la taille, la localisation et le type du calcul.

9.7.2.3 Chirurgie endoscopique

L'urétéroscopie permet d'atteindre des calculs situés au niveau de l'uretère pelvien, en dessous des vaisseaux iliaques. Comme la chirurgie percutanée, elle permet d'extraire ou d'effriter les calculs, ou de les fragmenter par une sonde émettrice d'ondes de choc ou des fibres laser pulsées.

Les techniques plus classiques d'extraction d'un calcul enclavé dans la jonction urétérovésicale par sonde lasso peuvent être utilisées dans certains cas.

9.7.2.4 Stratégies chirurgicales

Toute anomalie urologique responsable de stase ayant favorisé la survenue d'une lithiase devrait être corrigée.

Les calculs caliciels du bassinet sont traités par lithotripsie extracorporelle lorsqu'ils mesurent moins de 20 à 30 mm. S'ils sont de volume plus important, ou coralliformes, il est possible de réaliser dans un premier temps une intervention percutanée, suivie d'une lithotripsie extracorporelle sur des fragments restants. Les calculs de l'uretère lombaire peuvent être traités dans un premier temps par lithotripsie extracorporelle, les calculs de l'uretère pelvien dans un premier temps par urétéroscopie.

En cas d'obstruction lithiasique complète, l'attitude habituelle est de tenter une montée de sonde avant de recourir à la néphrostomie percutanée ou chirurgicale.

La néphrocalcinose n'est pas accessible au traitement chirurgical ni à la lithotripsie extracorporelle puisqu'elle comporte des calcifications intraparenchymateuses.

9.7.3 Traitement de la maladie lithiasique

9.7.3.1 Cure de diurèse

C'est la mesure prophylactique essentielle de toute lithiase, quelle qu'en soit la nature. La diurèse doit être au moins égale à 2 L/24 h, ce qui implique un apport hydrique supérieur, surtout en été. L'apport hydrique peut comprendre, suivant le type de lithiase, des eaux peu minéralisées ou alcalines ; il doit être réparti régulièrement dans la journée, en insistant sur la nécessité de boire avant le coucher.

Il faut éviter d'absorber certaines boissons en grande quantité : la bière qui augmente la synthèse d'acide urique, le thé qui apporte des oxalates, les boissons alcoolisées qui augmentent la calciurie, les jus de fruits qui peuvent induire un hyperinsulinisme et augmenter également la calciurie.

9.7.3.2 Lithiases calciques

L'apport hydrique doit éviter les boissons trop riches en calcium. À titre d'exemple, l'eau de Contrexéville apporte près de 450 mg/L de calcium et l'eau d'Hépar environ 600 mg/L. Les eaux particulièrement pauvres en calcium sont l'eau de Volvic (10 mg/L) et l'eau de Charrier (2,6 mg/L). L'eau d'Évian contient 80 mg de calcium par litre environ et l'eau de Vittel 200 mg/L. S'il existe une hypercalciurie primitive, la première mesure à prendre est la correction d'éventuelles erreurs diététiques. Il s'agit d'éviter les apports excessifs de calcium comme les laitages en maintenant la ration de calcium aux environ de 1000 mg/j ; de protéines animales en ne dépassant pas 1 g/kg/j ; de sodium en les limitant à environ 100 mmol/j (environ 6 g de NaCl) ; de glucides ; d'oxalates. Une consultation diététique est souvent utile. Si la calciurie reste élevée après plusieurs mois, et en cas de maladie lithiasique active (plus de

quatre épisodes douloureux par an), il est souhaitable d'instituer un traitement par diurétiques thiazidiques, en commençant par exemple par 25 mg/j d'hydrochlorothiazide. L'effet de ce traitement sur la calciurie doit être apprécié après plusieurs semaines, et les doses éventuellement adaptées en conséquence, en continuant à surveiller l'apport sodé et en évitant l'hypokaliémie par des mesures appropriées (suppléments de potassium sous forme de citrate, association à des diurétiques antikaliurétiques).

Si l'oxalurie est élevée, une restriction alimentaire en oxalates est indiquée (éviter l'oseille, les épinards, la rhubarbe, les betteraves, les asperges, le cacao, le chocolat, le thé en grande quantité). Un traitement médicamenteux peut éventuellement être envisagé, si l'hyperoxalurie persiste, par la vitamine B_6 ou le succinimide ; ce dernier est généralement mal toléré.

S'il existe une hyperuricurie, il est souhaitable de limiter les aliments riches en purines : abats (cervelle, foie, rognons, ris de veau), gibiers, viandes ou poissons séchés, et la bière qui stimule la production d'acide urique. Si l'hyperuricurie persiste, un traitement par l'allopurinol est indiqué.

En cas d'hypocitraturie, un traitement par citrate de potassium doit être proposé à la dose de 3 à 6 g/j.

Dans tous les cas, qu'il y ait ou non hypercalciurie, il ne faut pas réduire l'apport de calcium en dessous de 800 mg/j, un apport inférieur étant, comme indiqué plus haut, à l'origine d'une hyperoxalurie et d'une augmentation du risque de lithiase oxalique.

Ces mesures thérapeutiques, résumées dans le Tableau 9.2, doivent être modulées en fonction de l'évolutivité de la lithiase. La cure de diurèse et la correction des erreurs diététiques éventuelles en cas d'hypercalciurie sont largement suffisantes après élimination d'un premier calcul. Les autres mesures ne sont envisagées que chez des patients ayant des lithiases métaboliquement actives et accompagnées d'anomalies métaboliques décelées par les examens appropriés.

9.7.3.3 Lithiases uriques

Le traitement est très efficace, aussi bien au plan préventif qu'au plan curatif.

Tableau 9.2 Principes généraux du traitement de la lithiase calcique primitive récidivante

Cure de diurèse indiquée dans tous les cas
Hypercalciurie
Correction des erreurs diététiques éventuelles ; en cas de persistance après quelques mois : thiazidiques
Calciurie normale
Rechercher
Hypocitraturie : citrate de potassium
Hyperuricurie : restriction alimentaire en purines, allopurinol
Hyperoxalurie : restriction alimentaire en oxalates

Il repose sur l'association d'un régime pauvre en purines, l'alcalinisation des urines et éventuellement la prescription d'allopurinol. L'alcalinisation des urines, tout au long de la journée, peut être obtenue par l'absorption de bicarbonates de sodium (sous forme de cachets) ou d'eau de Vichy Saint-Yorre ou Célestin (qui contiennent environ 4 g de bicarbonates par litre), ou de citrate de potassium à des doses de 3 à 6 g/j. L'alcalinisation doit être contrôlée par la mesure régulière du pH urinaire, qui doit rester supérieur ou égal à 6.

9.7.3.4 Lithiases cystiniques

La cure de diurèse est ici cruciale car la diurèse doit dépasser 3 L/j pour contribuer efficacement à sous-saturer les urines en cystine. La répartition des boissons dans le nycthémère est particulièrement importante car l'excrétion urinaire de cystine est maximale pendant la nuit. L'alcalinisation doit permettre d'obtenir un pH urinaire supérieur à 7, ce qui nécessite des apports de bicarbonates très importants, supérieurs à 20 g/j. La tolérance digestive limite souvent l'utilisation de telles doses et l'administration du citrate de potassium peut être nécessaire. Lorsqu'il s'agit de sujets homozygotes, il faut souvent recourir à la D-pénicillamine (Trolovol®) à la dose de 600 à 1800 mg/j, en trois ou quatre prises quotidiennes. Elle forme avec la cystine des composés solubles. La posologie est progressivement augmentée, de façon à obtenir une concentration urinaire de cystine inférieure à 800 µmol ou 200 mg/L. La protéinurie et la numération globulaire doivent être vérifiées régulièrement sous traitement.

9.7.3.5 Lithiases phospho-ammoniaco-magnésiennes

Le traitement repose sur l'exérèse complète des calculs et la stérilisation des urines.

9.8 Conclusion

Tout malade atteint d'une lithiase rénale doit être surveillé régulièrement, à un rythme variable suivant l'évolutivité métabolique et chirurgicale. La surveillance comprend notamment un examen cytobactériologique urinaire à la recherche d'une infection, un examen radiologique permettant d'apprécier le volume des calculs et de le comparer aux examens précédents. La prévention des récidives doit être réalisée par l'identification du type de la lithiase et les mesures appropriées. C'est lorsque cette surveillance est négligée, en particulier en cas de lithiase asymptomatique, que l'on peut voir survenir des complications graves à long terme.

Bibliographie

Bataille P, Ben Hamida F, Achard JM, et al. Complications rénales et hypertensives tardives de la lithotrisie extracorporelle Mythe ou réalité ? Nephrologie 1994;15. 289–94.

Bataille P, Fournier A, El Esper N, et al. Physiopathologie de la lithiase calcique idiopathique. Nephrologie 1990;11:29–42.

Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase urinaire. 2e éd. Paris: Lavoisier, Médecine Sciences; 2012.
Meyrier A, Jeanson A, Paillard F. L'hypercalciurie tubulaire. Nephrologie 1984;5. 208–12.
Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, et al. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol 1985;134. 11–9.
8e conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales. « Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences ». Avril 1999.

Néphropathies kystiques ; ciliopathies

10

Cystic nephropathies, ciliopathies

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

Les néphropathies kystiques sont la conséquence de mutations des gènes codant pour les protéines des cils de l'épithélium tubulaire (« ciliopathies »). Les deux maladies principales sont la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD) et la néphronophtise. L'ADPKD, la plus fréquente des maladies rénales génétiques (1/500–1/1000 dans la population générale), est en cause chez 5 à 10 % des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale. Les mesures thérapeutiques symptomatiques visent à ralentir la progression de l'insuffisance rénale en traitant l'hypertension et les complications infectieuses intercurrentes. La mise en évidence des mutations génétiques et de leurs conséquences physiopathologiques a conduit à l'élaboration de traitements en cours d'études (2014) visant à diminuer la taille et le nombre des kystes. La néphronophtise est une affection autosomique récessive, génétiquement hétérogène, atteignant l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune, responsable d'un syndrome polyuro-polydypsique, en cause dans l'insuffisance rénale chronique terminale chez 7 à 10 % des patients de moins de 20 ans. Les autres néphropathies kystiques sont rares, associées à des atteintes extrarénales ayant permis d'individualiser divers syndromes décrits dans ce chapitre.

Mots clés : Néphropathies kystiques ; Ciliopathies ; Polykystose ; Néphronophtise

Abstract

Cystic nephropathies are due to mutations of genes encoding for proteins of tubular epithelium cilia ("ciliopathies"). The two main diseases are : autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and nephronophtisis. ADPKD is the most frequent genetic renal disease, affecting 1/500 to 1/1000 persons in the general population, and accounting for about 5–10% of patients with end-stage renal disease. Supportive treatment purposes to slow the progression of renal failure by means of appropriate antihypertensive therapy and cure of intercurrent infections. Elucidation of the genetic basis of the disease, novel therapies aiming at reducing both the number and the size of the kysts are currently (2014) under investigation. Nephronophtisis is an autosomal recessive disease,

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00010-9

genetically heterogeneous, affecting children and young adults, causing polyuria and polydypsia, and responsible for 7–10% of end-stage renal diseases in patients under 20 years old. Other cystic nephropathies, which are rare, often accompanied by extrarenal manifestations, are described in this chapter.

Keywords: Cystic nephropathies; Ciliopathies; Polycystic kidney disease; Nephronophtisis

10.1 Structure du cil épithélial

Plusieurs maladies telles que les polykystoses ou la néphronophtise sont secondaires à des mutations dans des gènes qui codent pour des protéines qui sont des constituants d'une structure connue de longue date : le cil épithélial. Le cil épithélial est une organelle en forme de cheveu présent au niveau de toutes les cellules épithéliales. Il détecte et transmet des signaux extérieurs à la cellule. Grâce au cil, les cellules tubulaires détectent la présence du flux urinaire grâce à la flexion du cil produite par l'écoulement de l'urine primitive. Cette étape déclenche une élévation du calcium intracellulaire.

Chaque cil est construit autour d'un complexe central, l'axonème constitué de neuf paires de microtubules (Figure 10.1). Cet axonème naît du centriole maternel, composant du centrosome normalement présent au centre de la cellule lors des mitoses, mais qui migre au pôle apical lorsque la cellule est quiescente. L'axonème est entouré d'une membrane constituée d'une bicouche lipidique.

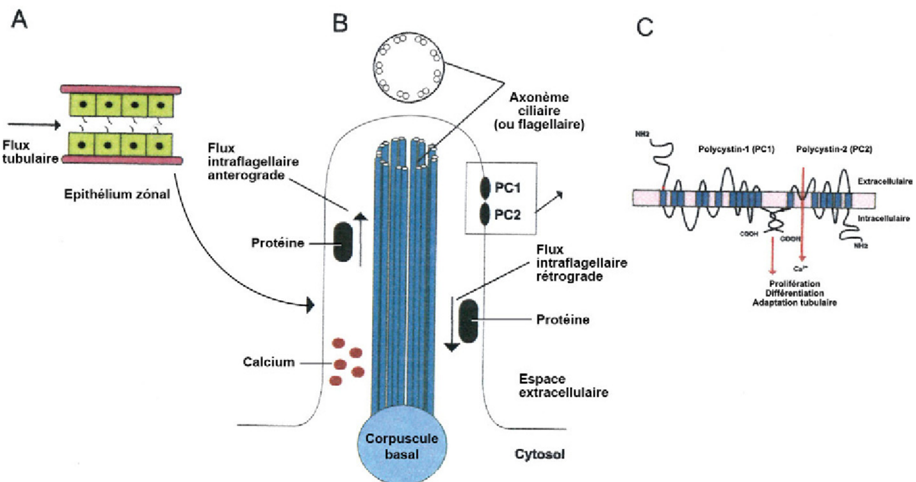


Figure 10.1 Représentation schématique de la structure du cil de l'épithélium tubulaire rénal et des polycystines 1 et 2 situées dans la membrane ciliaire.
D'après Lee et Somlo. Kidney Res Clin Pract 2014 (in press).

De nombreux récepteurs (hormones telles que la somatostatine, facteurs de croissance comme le PDGF) sont exprimés au niveau de la membrane du cil. Plusieurs études ont été consacrées à l'analyse des différentes voies de signalisation présentes au niveau du cil. En particulier, les médiateurs suivants, qui jouent un rôle majeur dans l'organisation planaire de la polarité cellulaire semblent importants : la voie Wnt pour la polarisation cellulaire, la voie Hedgehog, la voie Notch et la voie JAK-STAT. Ces différents médiateurs ont des rôles bien caractérisés au cours de l'embryogenèse. Des études récentes suggèrent que via ces différentes voies, le cil joue un rôle important dans le contrôle de la division cellulaire. En effet, la « libération » à l'intérieur de la cellule du centriole présent à la base du cil est essentielle à la division cellulaire. Ainsi, les mutations responsables d'anomalies protéiques au niveau du cil (concernant par exemple les polycystines ou les néphrocystines dans les néphropathies kystiques) ou du centriole ont des conséquences sur la polarisation cellulaire et sur la prolifération. Les phénotypes correspondants aux ciliopathies sont très variés en pathologie humaine : néphropathies kystiques, cécité, atteintes neurologiques, obésité, diabète. De nombreux travaux sont en cours pour caractériser les fonctions jusque-là mal connues du cil primaire. Dans ce chapitre nous traiterons des néphropathies kystiques.

10.2 Polykystose rénale autosomique dominante

10.2.1 Définition

La polykystose rénale autosomique dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease* [ADPKD]) est la maladie génétique rénale la plus fréquente.

Son incidence dans la population varie entre 1/500 et 1/1000. ADPKD est responsable d'environ 10 % des cas d'insuffisance rénale chronique traités par hémodialyse chronique ou transplantation rénale. Elle se caractérise par le développement progressif de kystes rénaux aboutissant à l'insuffisance rénale terminale entre 50 et 75 ans. L'insuffisance rénale terminale survient plus précocement en cas de mutation de PKD1. Les reins ne sont pas les seuls organes touchés par la maladie, puisqu'il existe fréquemment des kystes hépatiques, des kystes pancréatiques, des anévrismes intracérébraux, des anomalies valvulaires cardiaques. Environ 5 % des patients ont une mutation de novo.

10.2.2 Données génétiques et pathogénie des kystes

La transmission dominante est à pénétrance complète mais l'expression clinique est très variable. Dès 1985, le gène impliqué dans la maladie a été localisé sur le bras court du chromosome 16 au voisinage du gène de l'haptoglobine. Ce locus génétique a été appelé PKD1. On estime actuellement qu'environ dans 85 % des cas d'ADPKD, le gène responsable est *PKD1*. Dans les 15 % restants, on a pu caractériser un deuxième locus génétique appelé PKD2 situé sur le bras court du chromosome 4. Neuf ans après la localisation initiale du gène *PKD1*, PKD1 a pu être identifié grâce

à l'analyse génétique d'une famille ayant à la fois ADPKD et la sclérose tubéreuse de Bourneville dont le gène avait été identifié au voisinage de PKD1. Le gène *PKD1* est un énorme gène (50 kb), d'organisation complexe et avec des duplications dans le génome. Il est transcrit en un ARN messager d'environ 14 kb exprimé dans de nombreux tissus. Ce gène correspond à une protéine de 1614 acides aminés, la polycystine 1, ne présentant aucune homologie avec les protéines connues. Le gène *PKD2* a également été cloné. La protéine, appelée polycystine 2, a une structure voisine d'un canal calcique.

Dans une cellule tubulaire normale, le fluide urinaire est détecté par le cil primaire via les polycystines 1 et 2 (PC1 et PC2) situées sur la membrane du cil, entraînant une augmentation du calcium intracellulaire. En cas d'ADPKD, on a pu mettre en évidence dans différents modèles une diminution du calcium intracellulaire, une activation de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) et une augmentation de l'AMPc intracellulaire : ces modifications provoquent la prolifération excessive de l'épithélium tubulaire, entraînent la formation des kystes et stimulent la sécrétion de fluide de tubulaire entraînant leur augmentation de taille. Les nouvelles approches thérapeutiques consistent à restaurer le niveau de calcium intracellulaire en libérant du calcium du réticulum avec le triptolide, à inhiber la voie mTOR avec la rapamycine et ses dérivés, à diminuer la concentration d'AMPc en inhibant l'effet de la vasopressine avec le tolvaptan ou en utilisant un analogue de la somatostatine.

Contrairement à la forme récessive, dans la forme dominante les kystes se développent à partir de tous les segments tubulaires du néphron. Au niveau de chaque rein, les kystes sont en nombre relativement modéré, mais leur taille augmente progressivement au cours du temps entraînant la destruction du tissu rénal avoisinant. Les reins peuvent avoir un poids et une taille énormes, le poids du rein étant dans certaines études corrélé à la fonction rénale : environ 900 g avant l'insuffisance rénale, 1200 g au stade d'insuffisance rénale modérée, et jusqu'à 3500 g au stade d'insuffisance rénale terminale. Dans certains cas, cependant, la fonction rénale est normale alors que les reins sont très volumineux avec de gros kystes.

Le diagnostic génétique anténatal de la polykystose rénale est possible mais n'est pas réalisé en routine.

10.2.3 Tableau clinique

Les signes initiaux de ADPKD sont très variés : 10 à 20 % des patients selon les études sont asymptomatiques lors du diagnostic. Le diagnostic peut donc être fait lors d'une consultation pour un motif non néphrologique.

Les signes initiaux les plus fréquemment rencontrés sont : les infections urinaires, les douleurs lombaires, la survenue d'une hématurie macroscopique, la découverte d'une hypertension artérielle (HTA), la découverte d'une masse abdominale et l'insuffisance rénale. Ces signes dépendent en partie de l'âge du patient lors du diagnostic : environ 70 % des sujets de moins de 25 ans consultent pour infection urinaire et/ou hématurie, tandis que 50 % des sujets de plus de 50 ans ont une insuffisance rénale.

10.2.3.1 Hypertension artérielle (HTA)

Tous âges confondus, 60 % des patients ont une HTA qui précède en règle générale l'apparition de l'insuffisance rénale. Le rôle du système rénine-angiotensine dans la survenue de cette HTA reste discuté mais plusieurs études ont insisté sur le rôle bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le contrôle de l'HTA est d'autant plus important qu'elle favorise les ruptures des anévrismes intracérébraux.

10.2.3.2 Douleurs lombaires

Elles sont présentes à un moment ou un autre de l'évolution chez environ 80 % des patients. Elles sont souvent corrélées à la taille des kystes, mais il existe de nombreuses exceptions. Les épisodes douloureux peuvent être associés à des hémorragies ou à des surinfections intrakystiques.

10.2.3.3 Hématuries

Elles touchent 55 % des patients environ. Elles sont souvent dues à des ruptures de kystes et peuvent se compliquer d'infection à rechercher de principe par examen cytobactériologique des urines. L'hématurie peut aussi être due à une lithiase, en particulier urique, détectée par échographie. Elles surviennent le plus souvent en dehors de tout traumatisme.

10.2.3.4 Infections

Elles sont très fréquentes, surtout chez la femme. L'infection des kystes et du parenchyme rénal survient essentiellement par voie ascendante, s'accompagnant de douleurs lombaires, de fièvre et d'une dégradation de la fonction rénale. Malgré un traitement antibiotique adapté, prolongé, l'infection du kyste peut persister nécessitant rarement un traitement chirurgical, toujours délicat.

10.2.3.5 Insuffisance rénale

Elle apparaît chez la majorité des patients vers l'âge de 35 à 40 ans et aboutit à son stade terminal à l'âge moyen de 55 ans chez 50 % d'entre eux. L'insuffisance rénale s'accompagne, outre l'HTA, d'une protéinurie minime (en général inférieure à 500 mg/24 heures), parfois d'une perte de sel obligatoire. L'anémie peut être absente, même au stade terminal, en raison de la sécrétion persistante d'érythropoïétine. La progression de l'insuffisance rénale est variable d'un sujet à l'autre, mais certains facteurs sont associés à une progression plus rapide : le sexe masculin, l'association au locus PKD1, la race noire, l'HTA précoce et les antécédents familiaux d'HTA, la fréquence des complications infectieuses ou hémorragiques des kystes.

10.2.3.6 Signes extrarénaux

Plusieurs anomalies qui peuvent être associées à l'ADPKD sont décrites ci-après.

Les kystes hépatiques, présents dans environ 30 à 40 % des cas, se développent aux dépens de l'épithélium des canalicules biliaires et sont rarement compliqués de

fibrose hépatique ou d'hypertension portale. Ils peuvent être douloureux, se surinfecter ou saigner.

Des kystes d'autres localisations peuvent être mis en évidence : pancréatiques (asymptomatiques, présents chez environ 10 % des patients), thyroïdiens, ovariens (présents dans moins de 5 % des cas).

Les anévrismes des vaisseaux intracérébraux affectant les artères du polygone de Willis sont présents chez 4 à 10 % des patients avec ADPKD (contre 1 % dans la population générale), et responsables de 10 à 13 % des décès.

Le prolapsus de la valve mitrale (jusqu'à 30 % des patients dans une série), l'anévrisme de l'aorte thoracoabdominale, les diverticules et les polypes coliques sont d'autres anomalies observées chez les patients atteints d'ADKPD.

10.2.4 Diagnostic

Il repose sur :

- l'examen clinique qui retrouve deux gros reins avec contact lombaire, associés ou non à la palpation d'un gros foie kystique ;
- l'enquête familiale ;
- l'imagerie rénale. L'examen le plus contributif est l'échographie rénale qui montre deux reins de grande taille (> 12 cm ou quatre vertèbres dans leur grand axe) avec de multiples kystes hypoéchogènes de taille inégale (0,5 à 5 cm de diamètre ou plus) des deux côtés (plus de cinq kystes par rein, souvent plus de 20 au moment du diagnostic). Des critères diagnostiques échographiques ont été établis chez les apparentés d'un sujet atteint (Tableau 10.1).

Le scanner abdominal et l'IRM (Figure 10.1B) ont l'avantage, outre le fait de confirmer la nature kystique des lésions rénales, de suggérer l'existence d'éventuelles complications des kystes : hémorragies, infections, et de visualiser de façon précise les kystes hépatiques ou pancréatiques associés. L'échographie peut être utilisée également chez le fœtus mais l'absence de kyste à ce stade n'exclut pas la maladie. Le diagnostic différentiel inclut toutes les autres causes de kystes multiples intrarénaux : polykystose rénale autosomique récessive de l'enfant, multikystose asymptomatique non compliquée d'insuffisance rénale, maladie kystique acquise des patients insuffisants rénaux chroniques, surtout après dix ans de dialyse, néphronophtise/maladie kystique de la médullaire, sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans toutes ces maladies, les kystes sont en règle générale de plus petite taille que dans la polykystose rénale et sont en nombre plus limité.

Tableau 10.1 Critères diagnostiques échographiques chez les apparentés d'un sujet atteint de polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD)

Âge (ans)	Données de l'échographie chez un sujet à risque	Signification
15–39	> 3 kyste rénaux (uni- ou bilatéraux)	ADPKD
> 40	< 2 kystes rénaux	ADPKD éliminée

Pour la plupart des auteurs, la recherche des anévrismes cérébraux, au mieux par angio-IRM, n'est pas systématique, mais doit être entreprise en cas d'antécédent familial ou personnel d'accident hémorragique cérébral, et en cas de céphalées importantes.

10.2.5 Traitement

10.2.5.1 Traitement symptomatique

Le traitement de l'ADPKD est encore essentiellement symptomatique et joue un rôle majeur dans la prévention de la progression vers l'insuffisance rénale terminale :

- traitement des douleurs au moyen d'antalgiques classiques en évitant les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- traitement des lithiases selon leur type ;
- traitement de l'HTA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont montré leur efficacité et sont aujourd'hui le traitement de première intention. Les diurétiques sont pour certains à éviter, l'hypokaliémie qu'ils entraînent pouvant favoriser la croissance des kystes ;
- traitement des infections urinaires : il doit être prolongé (trois semaines à un mois) en cas d'infection kystique en choisissant des antibiotiques à bonne pénétration tissulaire (triméthoprime-sulfaméthoxazole ou quinolones).

Les indications chirurgicales pour infection persistante après un mois de traitement sont aujourd'hui très rares.

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par épuration extrarénale est commencé le plus souvent après 50 ans. Les patients ont rarement besoin d'érythropoïétine. Depuis 20 ans, de nombreux patients atteints de polykystose rénale ont été transplantés. La survie des patients et des greffons est identique à celle observée chez les patients greffés pour d'autres maladies rénales. Les patients greffés ont pour la plupart gardé leurs reins propres. Toutefois, l'existence d'infections kystiques répétées peut conduire à la pratique d'une néphrectomie pour éradiquer le foyer infectieux avant greffe. Le bilan prétransplantation doit rechercher l'existence d'anévrismes cérébraux (angio-IRM).

10.2.5.2 Traitements visant à diminuer les kystes

De nombreuses études multicentriques testant des traitements qui visent à diminuer le nombre et la taille des kystes sont à peine terminées ou encore en cours (2014). Les principales thérapeutiques testées sont les suivantes :

- les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus), qui sont déjà utilisés comme immunosuppresseurs en transplantation. Les résultats semblent décevants ;
- les antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine, qui inhibent la production rénale d'AMPc intracellulaire, inhibant ainsi la prolifération des cellules et la sécrétion de fluide tubulaire ; l'effet indésirable principal est une hyperdiurèse ;
- l'octréotide, analogue de la somatostatine, qui inhibe également la production d'AMPc.

En cas de confirmation prochaine de l'efficacité de ces traitements chez l'homme, la prise en charge de cette maladie génétique pourrait être bouleversée.

10.3 Polykystose rénale autosomique récessive

10.3.1 Définition, épidémiologie

La polykystose rénale autosomique récessive est une maladie beaucoup plus rare, puisque son incidence est évaluée à 1/40 000. Elle est caractérisée par l'association de lésions rénales et hépatiques. Il s'agit d'une maladie sévère, puisqu'elle serait responsable de mort in utero dans environ 75 % des cas.

10.3.2 Tableau clinique

Les patients sont schématiquement répartis en deux groupes :

- les formes caractérisées par une insuffisance rénale majeure dès les premières années de la vie avec une maladie kystique qui se développe exclusivement au niveau des tubules collecteurs et une atteinte hépatique non kystique caractérisée par une fibrose portale et une prolifération des canaux biliaires qui sont dilatés, voire microkystiques (maladie de Caroli). Cette atteinte hépatique est souvent compliquée d'hypertension portale entre cinq et dix ans ;
- une forme moins sévère sur le plan rénal (insuffisance rénale terminale entre 15 et 20 ans). Les mêmes anomalies hépatiques sont présentes souvent sévères.

10.3.3 Génétique

Le gène en cause dans la maladie, *PKHD1*, est localisé sur le bras court du chromosome 6. Il contient plus de 80 exons et code pour une protéine appelée fibrocystine ou polyductine. Cette protéine interagit avec les polycystines 1 et 2 (protéines mutées dans la polykystose rénale autosomique dominante) au niveau du cil primaire. Du fait de la taille du gène, la recherche de mutations est complexe.

10.3.4 Traitement

Il est symptomatique : traitement de l'hypertension portale et traitement de la maladie rénale chronique. Au stade terminal de l'insuffisance rénale, le plus souvent, une transplantation rénale isolée est proposée.

10.4 Néphronophtise et néphropathies apparentées

10.4.1 Définition, épidémiologie

La néphronophtise est une maladie à transmission autosomique récessive responsable de 7 à 10 % des insuffisances rénales chroniques terminales des sujets de moins de 20 ans. Elle se caractérise par des anomalies des membranes basales tubulaires et une fibrose interstitielle. À la phase initiale de la maladie, les kystes ne sont pas au premier plan et se développent plus tardivement. La néphronophtise est une affection très hétérogène sur le plan génétique (cf. ci-dessous).

10.4.2 Tableau clinique, diagnostic

Les signes sont :

- la polyuro-polydipsie liée à un trouble de concentration des urines. Elle peut être à l'origine ou favoriser des épisodes de déshydratation extracellulaire ou globale avec urines de composition inappropriée, qui peuvent être révélateurs de la maladie, ou se manifester par une énurésie secondaire ;
- une protéinurie inférieure à 1 g/24 h ;
- une insuffisance rénale, parfois révélatrice ;
- et souvent des symptômes secondaires à la progression de l'insuffisance rénale : anémie, asthénie, retard de croissance.

On distingue deux formes selon l'âge : la forme infantile où le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint vers l'âge de deux ans, et la forme juvénile avec début des dialyses entre 12 et 25 ans.

Des atteintes extrarénales peuvent être associées : rétinite pigmentaire (syndrome de Senior-Loken), apraxie oculomotrice (syndrome de Cogan).

La contribution de l'imagerie au diagnostic dépend de la taille des kystes. S'ils sont de grande taille (> 5 mm), ils sont vus à l'échographie et à l'examen tomodensitométrique avec injection de produit de contraste. Dans le cas inverse, la ponction biopsie rénale est indiquée, si les reins sont de taille normale et si la fonction rénale est normale ou peu altérée ($\geq$ 50 mL/min/1,73 m^2 sc) : le fragment cortical permet le diagnostic s'il met en évidence des microkystes (1–2 mm) développés aux dépens des structures tubulaires distales accompagnant une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle focale ou diffuse.

10.4.3 Génétique

La néphronophtise est une maladie très hétérogène sur le plan génétique. Au moins neuf gènes ont été impliqués. Le Tableau 10.2 résume les caractéristiques des principaux gènes impliqués.

Tableau 10.2 Gènes impliqués

Gène	Protéine	Signes associés à l'atteinte rénale
NPHP1	Néphrocystine 1 (cil primaire)	Gène le plus souvent atteint, délétions fréquentes
NPHP2	Inversine	Formes infantiles
NPHP3	Néphrocystine 3	Formes infantiles, fibrose hépatique
NPHP4	Néphrocystine 4	Cil rénal et cil des photorécepteurs
NPHP5	Néphrocystine 5	Syndrome de Senior-Loken
NPHP6	Néphrocystine 6 (Protéine du centrosome du cil)	Syndrome de Joubert avec rétinopathie sévère
NPHP7	Facteur de transcription	
NPHP8	Protéine de la base du cil	Retard mental
NPHP9	Protéine du cil	

10.4.4 Traitement

Il est symptomatique et a pour objectif la prévention et/ou le traitement de la déshydratation par l'apport adéquat d'eau et sodium, déterminé chez chaque patient ; la prise orale est remplacée par l'administration parentérale chaque fois que nécessaire (par exemple en cas d'intervention chirurgicale). Au stade d'IRC terminale, le traitement dialytique et la transplantation rénale sont indiqués. Compte tenu de la nature héréditaire de l'affection, la greffe intrafamiliale ne doit être envisagée qu'après enquête familiale et examen approfondi de l'état rénal du donneur potentiel.

10.5 Maladie kystique de la médullaire (ou néphropathie familiale hyperuricémique)

Cette maladie a une prévalence inconnue.

Elle est caractérisée par :

- un trouble de la concentration de l'urine, proche de celui de la néphronophtise (avec laquelle elle a été longtemps confondue), avec les mêmes conséquences ;
- une goutte précoce (vers 25–30 ans) avec diminution de la fraction excrétée d'acide urique, à traiter par allopurinol ;
- des kystes de petite taille à la jonction corticomédullaire ;
- une insuffisance rénale terminale vers l'âge de 40 ans.

Le gène muté est celui codant pour l'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall.

10.6 Syndrome de Bardet-Biedl

Ce syndrome associe une rétinite pigmentaire, une obésité, un retard mental, un hypogonadisme, une polydactylie et une atteinte rénale. Cette dernière est caractérisée par un tableau de néphropathie interstitielle chronique avec présence de petits kystes médullaires.

La transmission est autosomique récessive. Douze gènes, appelés *BBS1* à *BBS12*, codant pour des protéines présentes au niveau du cil primaire, ont été caractérisés.

10.7 Autres maladies héréditaires kystiques

10.7.1 Sclérose tubéreuse de Bourneville

Il s'agit d'une affection autosomique dominante au cours de laquelle des tumeurs de type hamartome se développent dans tous les organes sauf le système nerveux périphérique, le muscle squelettique et la glande pinéale. L'expression clinique est très variable d'un sujet à l'autre et deux loci génétiques ont été caractérisés : l'un en 9q32

(au voisinage des groupes ABO et de l'oncogène abl) et l'autre en 16p13 (à proximité du locus PKD1 impliqué dans la polykystose rénale autosomique dominante). La prévalence est de 1/60 000. Les deux gènes impliqués sont des gènes suppresseurs de tumeurs. L'histoire familiale est souvent négative du fait de la fréquence des mutations de novo et de la pénétrance variable. Les lésions rénales observées au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville sont des quatre types décrits ci-après.

Les angiomyolipomes sont présents chez 40 à 80 % des patients et sont le plus souvent multiples et bilatéraux. Ce sont des tumeurs bénignes constituées de vaisseaux anormaux, de cellules musculaires lisses fusiformes et de tissu adipeux. Elles ont un potentiel invasif local et peuvent se traduire par des hématuries, des douleurs liées à un saignement intratumoral ou rétropéritonéal, ou une insuffisance rénale chronique lorsque les angiomyolipomes sont très nombreux. Le diagnostic repose sur l'échographie et la tomodensitométrie qui mettent en évidence des images hypodenses, homogènes, à contours réguliers. La chirurgie n'est indiquée qu'en cas de complication ou d'extension locale compromettant le parenchyme rénal fonctionnel. Une surveillance tomodensitométrique annuelle s'impose car 2 % de ces patients développent un adénocarcinome ou un oncocytome rénal, bilatéral dans 45 % des cas. De ce fait, certains auteurs préconisent la néphrectomie avant transplantation rénale une fois parvenu au stade d'insuffisance rénale terminale.

Les kystes uniques ou multiples sont présents dans plus de la moitié des cas. L'association kyste(s)-angiomyolipome est quasi pathognomonique de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La néphrite interstitielle chronique est très fréquemment trouvée sur les pièces opératoires de néphrectomie en dehors de toute infection. Elle associe infiltrats de cellules inflammatoires et fibrose d'intensité variable. Sa physiopathologie est inconnue.

Des lésions de glomérulosclérose segmentaire et focale ont été décrites et pourraient être consécutives à la réduction de la masse rénale avec hyperfiltration des glomérules restants.

Quelle que soit l'atteinte rénale et en l'absence d'insuffisance rénale, l'HTA est présente chez 20 à 30 % des patients. Le traitement symptomatique de l'HTA et de l'insuffisance rénale chronique reste la base du traitement. Le diagnostic génétique anténatal est possible.

10.7.2 La maladie de Von Hippel-Lindau

Cette phacomatose est à transmission autosomique dominante et le diagnostic est porté habituellement entre 20 et 40 ans. La prévalence est de 1/40 000. Le tableau clinique associe de façon variable :

- des kystes rénaux et des cancers à cellules claires du rein ;
- des hémangioblastomes du cervelet, de la moelle épinière ou de la rétine ;
- des kystes et tumeurs pancréatiques ;
- des phéochromocytomes.

Le gène *VHL* est un gène suppresseur de tumeur qui interagit avec le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Environ 90 % des patients développent des kystes

rénaux et 70 % des cancers du rein. Ces cancers sont, en règle générale, multifocaux et bilatéraux. Actuellement, ils sont traités de plus en plus souvent par tumorectomie. Mais les rechutes successives aboutissent finalement à une néphrectomie bilatérale, cause de l'insuffisance rénale terminale.

10.7.3 Les mutations de HNF-1 bêta

Le gène *HNF-1 bêta* est un facteur de transcription impliqué dans le développement hépatique, rénal, pancréatique et génital.

Les signes sont hétérogènes :

- kystes glomérulaires dans l'enfance, reins paucikystiques, hypomagnésémie fréquente, progression vers l'insuffisance rénale chronique ;
- diabète de type MODY 5, et parfois insuffisance pancréatique exocrine ;
- utérus bifide, agénésie des canaux déférents ;
- anomalies souvent discrètes des test hépatiques.

Ce syndrome doit être recherché chez les patients diabétiques de type 2 avec néphropathie non typique d'une atteinte diabétique.

Bibliographie

Hidebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet 2010;375:1287–95.
Hidebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;346:1533–43.

Autres néphropathies héréditaires

11

Other genetic kidney diseases

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

Les néphropathies héréditaires non kystiques forment un groupe hétérogène d'affections. La plus fréquente est le syndrome d'Alport, le plus souvent lié à l'X, caractérisé par une néphropathie hématurique associée à une surdité de perception et à des anomalies oculaires. La néphropathie évolue inéluctablement vers l'insuffisance rénale terminale à un rythme variable selon les patients. La cause de la maladie réside dans des délétions ou des mutations du gène codant pour la chaîne α5 du collagène IV normalement présent dans les membranes basales glomérulaires (MBG) et tubulaires, la cochlée et le cristallin. Le signe histologique majeur est l'épaississement irrégulier et feuilleté de la MBG détecté par l'étude en microscopie électronique, nécessaire au diagnostic, avec absence de la chaîne α5 du collagène IV en immunohistochimie, alors que la microscopie optique ne montre que des lésions non spécifiques. Le traitement est celui de toute insuffisance rénale parvenue à son stade terminal, y compris la transplantation rénale avec le risque de développer des anticorps anti-MBG. De nombreuses autres maladies génétiques du podocyte et de la MBG sont détaillées dans le chapitre. Des maladies génétiques métaboliques affectent également le rein : maladie de Fabry à traiter par l'apport de l'enzyme α-glucosidase déficitaire ; cystinose ; hyperoxalurie ; déficit en L-CAT. La drépanocytose, hémoglobinopathie de transmission autosomique récessive atteignant les personnes d'origine afro-antillaise ou afro-américaine, se complique de diverses affections rénales : déficit de concentration de l'urine ; nécrose papillaire ; glomérulopathie pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale, à traiter par bloqueur du système rénine-angiotensine.

Mots clés : Néphropathies héréditaires non kystiques ; Syndrome d'Alport

Abstract

Genetic kidney diseases form a heterogeneous group. Among them, Alport syndrome, a X-linked transmitted disease, is the most frequent, manifested as a hematuric nephropathy, associated with progressive deafness and ocular defects, with unrelenting evolution toward end-stage renal disease. Diagnosis relies upon pathologic changes detected on renal biopsy by electronic microscopy, i.e. thickening and lamellation of glomerular and tubular basemen membrane. Genetic basis of the disease consists in mutations or deletions of the

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00011-0

gene encoding for α5 chain of type IV collagen. Therapies consist in supportive measures and renal replacement therapy in due time. Many other genetic diseases of podocytes and basement membranes are here described. Other genetic diseases can affect the kidney: metabolic defects in Fabry's disease, cystininosis, hyperoxaluria, L-CAT deficiency. At least, homozygous sickle cell disease, an autosomal recessive hemoglobinopathy may induce urine concentration defect, papillary necrosis; glomerulopathy; and chronic renal failure.

Keywords: Non-cystic genetic kidney diseases; Alport syndrome

Les néphropathies héréditaires forment un groupe hétérogène d'affections, pouvant être à l'origine d'insuffisance rénale terminale, et/ou être associées à d'autres atteintes viscérales, malformatives ou tumorales. Les deux maladies les plus fréquentes chez l'adulte sont le syndrome d'Alport, le plus souvent lié à l'X, et la polykystose rénale autosomique dominante envisagée dans le chapitre précédent.

Les anomalies génétiques responsables de ces maladies ont été récemment identifiées, permettant leur diagnostic anténatal si la famille le souhaite. Leur traitement est encore essentiellement symptomatique.

11.1 Syndrome d'Alport

11.1.1 Définition

Le syndrome d'Alport est une affection héréditaire définie par l'association d'une néphropathie hématurique, évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, et d'une surdité de perception. Des anomalies oculaires touchant le cristallin et/ou la macula sont fréquemment associées. Sur le plan histologique, il existe des anomalies ultrastructurales des membranes basales glomérulaires (MBG). La maladie touche surtout les hommes car la transmission se fait le plus souvent sur le mode dominant lié au chromosome X (dans 85 % des cas décrits). Dans quelques familles, la transmission est autosomique, sur le mode dominant ou récessif.

Il s'agit donc d'une affection hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. Sa prévalence est mesurée à 1/5000, correspondant à peu près à 2 % des causes d'insuffisances rénales terminales en Europe.

11.1.2 Signes cliniques

11.1.2.1 Atteinte rénale

Le signe constant et révélateur de l'atteinte rénale du syndrome d'Alport est l'hématurie microscopique, détectée lors d'un examen systématique ou d'une enquête familiale ; chez certains patients, des épisodes d'hématurie macroscopique peuvent survenir. L'hématurie survient très précocement, peut être isolée au début mais s'accompagne ensuite d'une protéinurie, avec parfois syndrome néphrotique, et d'une insuffisance rénale. Chez l'homme, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est inéluctable mais la rapidité d'évolution est variable selon les familles. On distingue

ainsi les formes dites juvéniles où l'insuffisance rénale terminale survient en moyenne à l'âge de 20 ans (toujours avant 30 ans) et où l'évolution intrafamiliale est stéréotypée, et les formes non juvéniles où l'épuration extrarénale ne devient nécessaire qu'après 40 ans, à un âge variable selon les individus au sein d'une même famille. Le syndrome d'Alport représente 0,6 à 2,3 % des causes d'insuffisance rénale terminale selon les études, toutes tranches d'âge confondues. Chez la femme, l'hématurie microscopique est presque constante (> 90 % des cas) mais souvent décrite comme intermittente. L'insuffisance rénale terminale affecte 5 à 20 % des femmes porteuses du trait et survient habituellement après l'âge de 50 ans.

11.1.2.2 Atteinte auditive

Dans les formes liées à l'X, la surdité est observée dans environ 80 % des cas. Il s'agit d'une surdité de perception secondaire à une atteinte cochléaire de l'organe de Corti. À ce niveau, on a mis en évidence des lésions comparables à celles observées par étude en microscopie électronique de la MBG. La surdité est en règle générale progressive, non décelée dans l'enfance. Elle porte d'abord sur les fréquences aiguës. Elle n'est pas observée en l'absence de néphropathie. Chez les femmes, elle est souvent latente, dépistée uniquement par un audiogramme.

11.1.2.3 Atteinte oculaire

Deux anomalies ont été décrites :

- le lenticône antérieur (la partie antérieure du cristallin est de forme conique), anomalie absente à la naissance et qui se développe progressivement. Ce lenticône est présent chez environ un tiers des adultes, il est spécifique du syndrome d'Alport et peut être asymptomatique ou se compliquer de myopie ;
- les lésions maculaires : il s'agit d'une coloration rouge de la macula avec halo de grains blancs périmaculaires. Ces lésions se voient essentiellement dans les formes juvéniles.

11.1.3 Anomalies génétiques du syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport lié à l'X, le plus fréquent (80 % des cas), est la conséquence de mutations ou de délétions du gène codant pour les chaînes α5 (*COL4A5*) du collagène IV. Comme tout collagène, le collagène IV est formé de trois chaînes alpha enroulées en hélice. Les chaînes α3, α4 et α5 sont présentes dans les MBG et tubulaires rénales, mais aussi au niveau du cristallin et de la cochlée.

Les nombreux travaux récents concernant les anomalies moléculaires du syndrome d'Alport ont mis en évidence une hétérogénéité génétique et trois modes de transmission :

- dans les formes liées à l'X, il existe des mutations du gène *COL4A5* qui est localisé en Xq22. Une délétion du gène *COL4A5* est présente seulement dans 15 % des cas. Le tableau est alors plus sévère (forme juvénile). Dans la majorité des cas, on met en évidence des mutations complexes. Ces mutations ont des conséquences très variables sur la chaîne α5 du collagène IV : simple substitution d'un acide aminé ou synthèse d'une chaîne tronquée. Les mutations trouvées varient d'une famille à l'autre et ne sont pas corrélées à un phénotype particulier.

Dans 10 à 15 % des cas, il s'agit de mutations de novo. Une forme particulière associe le syndrome d'Alport avec la léiomyomatose œsophagienne, trachéobronchique et génitale diffuse (prolifération bénigne des cellules de la musculaire muqueuse des organes touchés). Il y a dans ce cas une large délétion du gène *COL4A5* et des premiers exons du gène *COL4A6* ;
- dans les formes autosomiques récessives (10 à 20 % des cas), les mutations sont mises en évidence au niveau des gènes codant pour les chaînes α3 ou α4 du collagène IV dont les gènes sont situés « tête-bêche » sur le chromosome 2 ;
- dans les rares formes autosomiques dominantes, l'atteinte est moins sévère. Comme dans les formes autosomiques récessives, les mutations touchent les gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

L'enquête familiale et l'analyse génétique doivent être dans tous les cas réalisés. Le diagnostic génétique prénatal est réalisable, à la demande des parents.

11.1.4 Données histologiques

11.1.4.1 Données histologiques rénales en microscopie optique

La biopsie rénale, si elle est pratiquée tôt, montre un tissu rénal d'aspect presque normal. Lorsque la maladie évolue, on observe des anomalies non spécifiques : augmentation de la matrice mésangiale, épaississement des parois capillaires avec parfois quelques dépôts de C3 et d'IgM. Seule l'étude en microscopie électronique affirme le diagnostic.

11.1.4.2 Données histologiques rénales en microscopie électronique

L'étude ultrastructurale met en évidence la lésion spécifique qui est un épaississement irrégulier de la MBG avec aspect feuilleté de la lamina densa. Cet épaississement peut être diffus ou segmentaire avec parfois, notamment chez l'enfant, des zones où au contraire la MBG apparaît amincie. Ces lésions d'épaississement et de feuilletage ont été décrites quel que soit le mode de transmission de la maladie.

11.1.4.3 Données immunohistochimiques des membranes basales rénales et cutanées

Dans environ 70 % des cas de syndrome d'Alport lié à l'X, la chaîne α5 du collagène IV :

- est absente, tant au niveau de la MBG qu'au niveau de la jonction dermoépidermique chez les hommes ;
- a une distribution discontinue chez les femmes apparentées.

Dans les formes autosomiques, l'expression de la chaîne α5 est normale lors de l'examen d'une biopsie cutanée. Ainsi, la biopsie cutanée est devenue un outil diagnostique simple qui affirme dans 70 à 80 % des cas le diagnostic de syndrome d'Alport lié à l'X en cas d'absence de chaîne α5 à la jonction dermoépidermique. Il existe une bonne corrélation entre l'expression rénale et cutanée de cette chaîne. Cependant, la présence normale de la chaîne α5 n'élimine pas le diagnostic, et la biopsie rénale est alors indiquée.

11.1.5 Traitement

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique secondaire au syndrome d'Alport est le même que celui de toute insuffisance rénale chronique : règles diététiques, contrôle

de la pression artérielle et épuration extrarénale au stade d'insuffisance rénale terminale. La ciclosporine, prescrite dans deux études, n'a pas montré de bénéfice.

La transplantation rénale a été réalisée avec succès chez de nombreux patients, malgré la détection assez fréquente d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire après greffe. Le plus souvent, la présence de tels anticorps n'a pas de retentissement clinique, mais dans de rares cas (environ 2 %), les patients de sexe masculin et avec un syndrome d'Alport lié à l'X ont développé une glomérulonéphrite extracapillaire apparentée au syndrome de Goodpasture.

En conclusion, les mutations génétiques responsables du syndrome d'Alport sont aujourd'hui bien caractérisées. Cependant les mécanismes par lesquels le défaut de structure de la MBG aboutit à l'expansion de la matrice mésangiale et à la fibrose rénale restent à déterminer.

11.2 Autres maladies héréditaires affectant la structure de la membrane basale glomérulaire (MBG) et du podocyte

Au cours des dernières années, les progrès de la génétique ont conduit à une explosion des connaissances dans les maladies héréditaires rénales. Ces progrès ont permis de mieux comprendre le rôle de la MBG et du podocyte dans la physiologie de la barrière de filtration, et de caractériser les interactions entre des différentes protéines du podocytes et les éléments du cytosquelette. Les principales protéines podocytaires responsables de néphropathies héréditaires sont représentées sur la Figure 11.1.

Les principales maladies héréditaires de la MBG et du podocyte sont résumées dans le Tableau 11.1. Certaines de ces maladies ont été évoquées dans le chapitre dans le chapitre Néphropathies glomérulaires (partie Hyalinose segmentairre et focale) « Hyalinose segmentaire et focale ». Plusieurs d'entre elles sont diagnostiquées chez le jeune adulte.

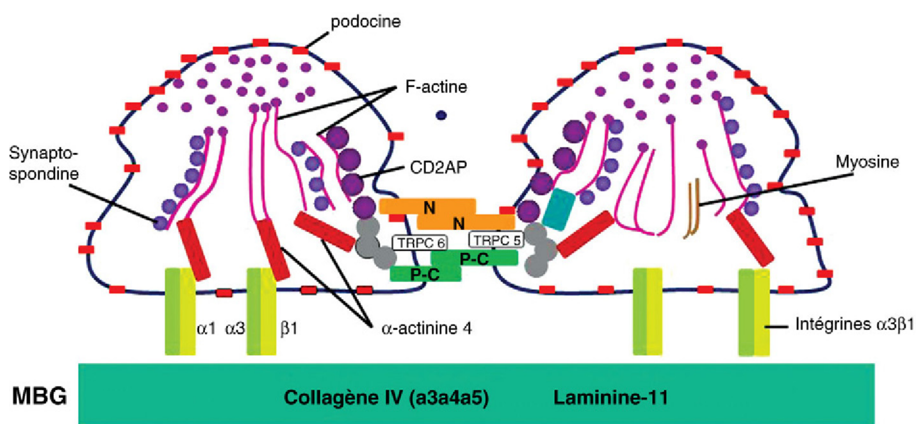


Figure 11.1 Principales molécules du podocyte impliquées dans des glomérulopathies héréditaires. MBG : membrane basale glomérulaire ; P-C : podocalyxine ; N : néphrine ; CD2AP : CD2-*associated protein*.
Source : image donnée par le Pr B. Knebelmann.

Tableau 11.1 Principales maladies héréditaires responsables d'anomalies du podocyte et de la MBG

Pathologie	Gène/Protéine	Transmission	Tableau rénal	Particularités
1. Maladies de la MBG				
Hématurie familiale bénigne	COL4A3 ou COL4A4	?	Hu isolée Pas d'IRC	MBG mince en ME
Syndrome HANAC	COL4A1	AD	Hu, kystes	Angiopathie, anévrysmes vasculaires, crampes
Syndrome de Pierson	LAMB2/chaîne β2 de la laminine	AR	SN de l'enfant IRCT rapide	Lésions de sclérose mésangiale diffuse, HSF
2. Maladies du podocyte				
SN finlandais	NPHS1/néphrine	AR	SN congénital, IRC rapide	Gros placenta
SN corticorésistant familiaux	NPHS2/podocine	AR	SN du petit enfant	Possibilité de formes adultes chez les hétérozygotes
Sclérose mésangiale	PLCE1/ phospholipase C epsilon	AR	SN de l'enfant	Sclérose mésangiale diffuse, HSF
HSF familiale 1	ACTN4/actinine4	AD	SN de l'adulte	HSF
HSF familiale 2	TRPC6/canal TRPC6	AD	SN de l'adulte	HSF Cf. chapitre Néphropathies glomérulaires, partie HSF
HSF familiale 3	CD2AP/CD2-*associated protein*	AD	SN de l'adulte	HSF Cf. chapitre idem précédemment
Syndrome d'Epstein-Fechtner	MYH9/chaîne lourde Iia de la myosine	?	SN de l'adulte	HSF Corps d'Auer dans les cellules sanguines
Syndrome de Denys-Drash et Frasier	WT1/facteur de transcription	AD	SN précoce	Tumeur de Wilms Ambiguïté sexuelle

Tableau 11.1 Principales maladies héréditaires responsables d'anomalies du podocyte et de la MBG (suite)

Pathologie	Gène/Protéine	Transmission	Tableau rénal	Particularités
Syndrome « Nail-Patella »	LMX1B/facteur de transcription	AD	Pu et Hu l'enfant SN Aspect « mité » de la MBG	Dysplasie des ongles Glaucome Anomalies osseuses
3. Autres				
Amyloses familiales	Cf. chapitre Néphropathies glomérulaires, partie "Amyloses"			
Anomalies du complément	Cf. chapitres Néphropathies glomérulaires, partie GNMP et chapitre Microangiopathies thrombotiques « GNMP » et « SHU »			
Drépanocytose	Cf. ci-dessous			HSF
Syndrome de Charcot-Marie-Tooth	INF2/formine 2 (régulation de l'actine)	AD	SN de l'adolescent	HSF Pied creux Atteinte du système nerveux périphérique
Cytopathies mitochondriales	ADN mitochondrial	Transmission maternelle	Pu ou SN chez l'adolescent ou l'adulte jeune	HSF isolée Surdité, diabète, syndrome MELAS[a]

MBG : membranes basales glomérulaires ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; Hu : hématurie ; Pu : protéinurie ; SN : syndrome néphrotique ; IRC : insuffisance rénale chronique ; ME : microscopie électronique ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

[a] *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.*

11.3 Maladies métaboliques génétiques

11.3.1 Maladie de Fabry

11.3.1.1 Définition, épidémiologie

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire transmise par le chromosome X et qui touche environ un homme sur 40 000. Elle est secondaire à un déficit en α-galactosidase A, enzyme lysosomiale nécessaire au catabolisme du céramide trihexoside. Ce déficit a pour conséquence une accumulation de glycosphingolipides dans de nombreux tissus, en particulier les parois vasculaires et les reins.

11.3.1.2 Tableau clinique

Les signes cliniques sont variés et souvent peu spécifiques :

- angiokératomes très caractéristiques ;
- acroparesthésies ;
- crises douloureuses abdominales ;
- hypohydrose ;
- anomalies cornéennes et lenticulaires ;
- atteinte cardiaque (cardiomyopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, troubles de conduction) ;
- accidents ischémiques transitoires.

L'atteinte rénale est caractérisée par une protéinurie glomérulaire, constante après l'âge de 50 ans, et une insuffisance rénale chronique lentement progressive. La présence de kystes rénaux est souvent signalée.

La maladie touche essentiellement les hommes, mais les femmes porteuses peuvent avoir la maladie avec des formes beaucoup moins sévères.

11.3.1.3 Diagnostic

- Il repose sur le mesure de l'activité de l'α-galactosidase A qui est diminuée, dans le sérum ou les leucocytes. La recherche d'une mutation peut être recherchée dans la région Xq22.1, à proximité du gène *COL4A5* impliqué dans le syndrome d'Alport. Il existe une hétérogénéité génétique, de nombreuses mutations différentes ayant été décrites.
- La biopsie rénale affirme souvent le diagnostic ou le confirme. La surcharge en sphingolipides est mise en évidence :
  - dans les podocytes, volumineux et remplis de microvacuoles,
  - dans les cellules épithéliales de la capsule de Bowman,
  - dans les cellules tubulaires, surtout au niveau des tubes distaux,
  - dans les vaisseaux (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses).

L'étude en immunofluorescence est négative.

La microscopie électronique montre des inclusions lamellaires dans le cytoplasme des cellules épithéliales.

Les lésions vasculaires sont quasi constantes et corrélées à la fonction rénale.

11.3.1.4 Traitement

L'enzymothérapie substitutive, administrée sous forme d'une perfusion bimensuelle, est la base du traitement actuel. L'enzyme recombinante est produite par deux compagnies

pharmaceutiques sous forme d'agalsidase α et d'agalsidase β. Au long cours, son efficacité peut s'atténuer en raison de l'apparition d'anticorps dirigés contre l'enzyme. Ce traitement semble davantage préventif de l'accumulation de glycosphingolipides que curatif vis-à-vis des dépôts déjà constitués. Il semble cependant efficace pour ralentir la progression de la maladie, et donc le pronostic. La transplantation est possible et ne se complique pas de récidive sur le transplant.

11.3.2 Déficit en lécithine-cholestérol acyltransférase (L-CAT)

11.3.2.1 Définition, épidémiologie

Le déficit héréditaire en L-CAT est une affection rare à transmission autosomique récessive. La L-CAT est une enzyme synthétisée par le foie dont le rôle est d'estérifier le cholestérol plasmatique. En cas de déficit, il y a accumulation tissulaire, et en particulier rénal, de cholestérol libre.

11.3.2.2 Tableau clinique

Les principaux signes sont des anomalies cornéennes et rétiniennes (dépôts opaques), une anémie normochrome hémolytique, une athérosclérose précoce, une protéinurie peu abondante et une hématurie microscopique. La protéinurie est souvent détectée au début de l'adolescence. L'insuffisance rénale n'apparaît qu'après l'âge de 40 ans. Le taux de HDL plasmatique est effondré.

11.3.2.3 Diagnostic

Il repose sur la biopsie rénale et le dosage du cholestérol. Les lésions rénales sont caractéristiques avec présence de volumineuses cellules spumeuses surtout mésangiales et endothéliales, parfois interstitielles ; l'aspect spumeux est lié à des inclusions lipidiques. La cholestérolémie non estérifiée est très élevée.

Le gène codant pour la L-CAT est connu. Il est situé sur le chromosome 16 en position q22.1. Une quarantaine de mutations ont été décrites.

11.3.2.4 Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique. La maladie récidive après transplantation rénale.

11.4 Cystinose

11.4.1 Définition, épidémiologie

Cette affection autosomique récessive se caractérise par une accumulation de cystine libre dans les lysosomes de la plupart des cellules de l'organisme. Cette accumulation est liée à un transport défectueux de cystine à travers la membrane lysosomiale. La cystinose est une affection rare dont l'incidence est de 1/160 000.

11.4.2 Tableau clinique

L'accumulation de cystine touche tous les tissus, mais certains organes sont plus touchés que d'autres comme les yeux, le rein, la thyroïde, le pancréas et le système

nerveux central. Les sujets atteints sont souvent blonds avec une peau très claire. On distingue trois formes cliniques :

- les formes infantiles (95 % des cas) sont les plus sévères. Les signes apparaissent au cours de la première année de vie. L'atteinte rénale se caractérise par un syndrome de Fanconi, un syndrome polyuropolydypsique, une hypotrophie et une insuffisance rénale progressive qui aboutit au stade terminal vers l'âge de dix ans. D'autres organes sont atteints : l'œil (photophobie, rétinopathie), le foie, la thyroïde, les muscles et surtout le système nerveux central (encéphalopathies). L'atteinte oculaire entraîne un larmoiement et une photophobie ;
- les formes juvéniles et les formes qui débutent à l'âge adulte sont beaucoup plus rares. Les atteintes rénales et ophtalmologiques sont au premier plan.

L'examen histologique rénal met en évidence des lésions tubulaires surtout nettes au niveau des tubes proximaux avec des cellules aplaties ou au contraire des cellules à cytoplasme important avec surcharge glycogénique. Les cristaux de cystine sont visibles en lumière polarisée ou en contraste de phase. La fibrose se développe progressivement. Une néphrocalcinose peut être présente.

11.4.3 Diagnostic

Le diagnostic est fait en dosage de la cystine leucocytaire (très augmentée) et par mise en évidence de cristaux de cystine dans la cornée par l'examen à la lampe à fente. Le gène est connu : il est situé sur le chromosome 17p13 qui code pour la cystinosine, protéine membranaire lysosomiale. Plus de 80 mutations ont été décrites et le diagnostic génétique anténatal est possible.

11.4.4 Traitement

Le traitement repose sur la prise orale (toutes les six heures) de cystéamine (Cystagon®), capable de ralentir l'évolution de la maladie. Son mauvais goût rend sa prise souvent irrégulière. L'instillation de gouttes oculaires de cystéamine peut être indiquée.

Le pronostic des formes infantiles est assez sombre avec insuffisance rénale terminale vers l'âge de dix ans ; la transplantation rénale est possible, le traitement par cystéamine devant être indéfiniment prolongé.

11.5 Hyperoxalurie primitive

11.5.1 Définition, épidémiologie

Il s'agit d'un déficit constitutionnel en une enzyme hépatique, l'alanine-glyoxalate-transférase (AGT), dont le cofacteur est la vitamine B_6. Il y a alors accumulation de glycolate qui se transforme en oxalate, lui-même éliminé par le rein. La transmission est autosomique récessive. Le gène est localisé en 2q37.3. Il s'agit d'une pathologie rare.

11.5.2 Tableau clinique

Il existe deux formes de la maladie, selon l'importance du déficit enzymatique :

- les déficits complets en AGT, qui se traduisent par une insuffisance rénale terminale par néphrite tubulo-interstitielle chronique avant l'âge de 20 ans. Cette atteinte est précédée de la survenue de calculs radio-opaques et d'une néphrocalcinose, détectés par l'échographie, qui conduisent au diagnostic avant l'âge de dix ans. Les autres signes fréquents sont le syndrome polyuropolydipsique, le retard de croissance, la survenue de blocs auriculoventriculaires, et des lésions vasculaires parfois responsables de gangrène des extrémités ;
- les déficits partiels, qui donnent un tableau voisin, mais survenant beaucoup plus tard avec début des dialyses à 30 ans ou plus.

La biopsie rénale, si elle est pratiquée, montre des lésions tubulo-interstitielles sévères avec cristaux d'oxalate bien visibles en lumière polarisée.

11.5.3 Diagnostic

Il repose sur :

- l'association lithiase néphrocalcinose ;
- les dosages d'oxalémie et l'oxalurie qui montrent des valeurs très élevées ;
- la biopsie hépatique avec quantification de l'activité AGT, qui permet de guider le traitement selon la sévérité de la baisse d'activité.

11.5.4 Traitement

Le traitement initial repose sur la prescription de boissons abondantes, l'alcalinisation des urines et la prescription de vitamine B_6, co-facteur de l'AGT. Au stade d'insuffisance rénale terminale, la greffe rénale seule peut être proposée aux patients qui ont un déficit modéré. En cas de déficit sévère, et de plus en plus souvent aujourd'hui, le traitement de choix est la double greffe foie + rein, le foie transplanté assurant le remplacement enzymatique.

11.6 Atteintes rénales de la drépanocytose

11.6.1 Épidémiologie

La drépanocytose est une maladie héréditaire caractérisée par une anomalie structurale de l'hémoglobine (une valine remplaçant l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne β). La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies dans le monde et devient de plus en plus fréquente en Europe du fait de l'importance des populations africaine et antillaise. La prévalence de la forme homozygote (hémoglobine S/S) est d'environ 1 pour 1000 en région parisienne. La forme hétérozygote est encore plus fréquente. Les lésions rénales sont la conséquence de la falciformation des hématies avec obstruction des capillaires et lésions de type ischémique en particulier au niveau de la médullaire.

11.6.2 Tableau clinique

La principale lésion observée en cas de drépanocytose hétérozygote est la nécrose papillaire. Les autres lésions ont surtout été décrites dans la forme homozygote de la maladie.

11.6.2.1 Nécrose papillaire

Elle peut se manifester par une hématurie macroscopique ou des coliques néphrétiques. L'hématurie macroscopique, lorsqu'elle est présente, est totale, douloureuse ou indolore, avec ou sans caillots. Mais elle est souvent asymptomatique, découverte dans la moitié des cas sur un examen tomodensitométrique avec injection de produit de contraste. La nécrose papillaire est détectée chez environ 40 % des patients drépanocytaires de plus de 35 ans. Elle peut être associée à un infarctus rénal. La nécrose papillaire de la drépanocytose, en tant que telle, ne s'accompagne généralement pas de lésions rénales évoluant vers l'insuffisance rénale globale.

11.6.2.2 Troubles fonctionnels tubulaires

Ces troubles, observés en particulier chez les patients ayant une nécrose papillaire, se caractérisent essentiellement par une perte du pouvoir de concentration de l'urine avec polyurie. Ce trouble peut se manifester dès l'âge de 15 ans et est presque constant après 35 ans : il entraîne une polyurie modérée (2 à 3 L/24 h), avec diminution de l'osmolalité urinaire maximale pendant une épreuve de restriction hydrique. Le défaut de concentration de l'urine n'a de conséquences cliniques qu'en cas de pertes liquidiennes extrarénales (sudorales, digestives) associées, favorisant alors ou aggravant la déshydratation et par-là même la survenue de crises douloureuses. Une acidose tubulaire distale peut être également présente, généralement de type IV avec hyperkaliémie par défaut d'excrétion du potassium.

11.6.2.3 Glomérulopathies

Le terme de néphropathie drépanocytaire désigne le développement progressif d'une protéinurie et d'une insuffisance rénale chronique chez un sujet drépanocytaire. Le signe majeur de cette néphropathie est la présence d'une protéinurie, fréquente dans la population drépanocytaire (incidence de 15 à 35 %, et qui augmente avec l'âge). Elle est le plus souvent inférieure à 1 g/24 h et peut être associée à une hématurie microscopique ou macroscopique. Elle peut être supérieure à 2 g/24 h, un syndrome néphrotique étant présent chez environ 4 % des patients. La pression artérielle est le plus souvent normale, peut-être en raison des lésions tubulaires associées (pertes rénales de sodium). La biopsie rénale trouve : à un stade précoce de la maladie des lésions de prolifération mésangiale avec augmentation du volume glomérulaire et aspect congestif des anses capillaires ; à un stade plus tardif, avec syndrome néphrotique et/ou insuffisance rénale, une hyalinose segmentaire et focale. Cette dernière peut évoluer vers la sclérose glomérulaire globale, associée à des lésions tubulo-interstitielles atrophiques et fibreuses. En plus de la hyalinose segmentaire et

focale, qui est la lésion qui s'intègre dans le cadre de la néphropathie drépanocytaire, d'autres néphropathies glomérulaires ont été décrites : syndromes hémolytiques et urémiques, des glomérulonéphrites membranoprolifératives et rarement des atteintes épithéliales glomérulaires avec dépôts d'hémosidérine.

11.6.2.4 Modifications du débit de filtration glomérulaire. Insuffisance rénale

Chez le sujet jeune, le débit de filtration glomérulaire peut être augmenté, corrélé à l'augmentation de taille des glomérules. Après l'âge de 25 ans, l'insuffisance rénale est fréquente, en relation avec les lésions de hyalinose segmentaire et focale associées aux lésions tubulaires et interstitielles.

11.6.3 Physiopathologie

Les lésions observées dans la drépanocytose sont la conséquence des anomalies du lit microvasculaire. Il y a obstruction capillaire liée à la falciformation des globules rouges, directement corrélée aux concentrations d'hémoglobine S, et favorisée par la baisse de la pression partielle en oxygène, l'acidose et l'hyperosmolarité. Du fait de leur structure, les vasa recta de la médullaire sont particulièrement touchés. La médullaire étant particulièrement sensible à l'anoxie, les troubles de concentration des urines et la diminution de la réabsorption du sodium dans la partie médullaire de la branche ascendante de Henlé sont précoces. Aux lésions microvasculaires se surajoutent des dépôts d'hémosidérine et une fibrose interstitielle.

La physiopathologie des lésions glomérulaires est moins bien connue. L'augmentation précoce du flux plasmatique rénal et du débit de filtration glomérulaire résulterait de la synthèse locale accrue de prostaglandines en réponse à l'ischémie médullaire. Cette hyperfiltration serait responsable de l'hypertrophie glomérulaire, qui, comme au cours du diabète, se complique de sclérose glomérulaire. D'autres médiateurs semblent intervenir : excès de production d'endothéline démontré chez l'homme ; augmentation de la synthèse de NO démontrée dans un modèle murin, rôle du stress oxydant et des effets pro-inflammatoires des dérivés actifs de l'oxygène. La prolifération mésangiale pourrait être secondaire à la congestion des capillaires glomérulaires et/ou à l'activité de phagocytose importante des globules rouges anormaux par les cellules mésangiales.

Enfin, les infections bactériennes, fréquentes chez les sujets drépanocytaires, pourraient jouer un rôle dans la survenue des lésions rénales.

11.6.4 Traitement

Le traitement préventif des complications rénales de la drépanocytose est celui des accidents rhéologiques, vaso-occlusifs, de la maladie elle-même : surveillance hématologique, notamment de la concentration d'hémoglobine S qu'on s'efforce de maintenir à moins de 50 % chez les patients affectés de crises douloureuses répétées

ou de séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, par transfusions régulières ou par protocoles d'échanges transfusionnels ; thérapeutiques visant à augmenter l'hémoglobine fœtale F, comme l'hydroxyurée qui inhibe les phénomènes de falciformation.

Le traitement des différents types d'atteinte rénale est purement symptomatique ; il est démontré que, comme dans d'autres néphropathies, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont capables de ralentir la progression de l'affection vers l'insuffisance rénale terminale. À ce stade, plusieurs patients ont été traités par hémodialyse périodique et transplantation rénale. La survie des patients et des greffons est inférieure à celle de la population transplantée pour d'autres pathologies. Cependant, la survie après greffe est supérieure à la survie en dialyse. Des cas isolés de rechute de l'atteinte rénale sur le transplant ont été décrits.

La prise en charge du patient atteint de drépanocytose doit être dans tous les cas multidisciplinaire.

Bibliographie

Cazenave M, Koehl B, Nochy D, Tharaux PL, Audard V. Atteinte rénale au cours de la drépanocytose. Nephrol Ther 2014;10:10–6.

Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2006;2:621–5.

Hidebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet 2010;375:1287–95.

Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. Kidney Int 2007;71:1205–14.

Rein et grossesse

12

Kidney diseases in pregnancy

Alain Kanfer
Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France
mail : alain.kanfer@noos.fr

Résumé

Des affections rénales et/ou hypertensives compliquent environ 10 % des grossesses. L'hypertension gravidique et la prééclampsie (situations les plus fréquentes), la pyélonéphrite aiguë gravidique et certaines insuffisances rénales aiguës sont spécifiques de la grossesse. D'autres maladies rénales non spécifiques, coïncident avec la grossesse et peuvent en compliquer le cours ou être compliquées par elle. La maladie hypertensive de la grossesse apparaît après la 20e semaine d'aménorrhée, en l'absence d'antécédent. L'hypertension artérielle (HTA) (> 140/90 mmHg) est soit isolée, soit dans le cas de la prééclampsie associée à une protéinurie reflétant les lésions glomérulaires d'endothéliose. L'implantation défectueuse du placenta et la libération dans la circulation de facteurs antiangiogéniques et procoagulants d'origine placentaire sont des éléments physiopathologiques essentiels de la prééclampsie. La concentration plasmatique de facteurs antiangiogéniques est anormalement élevée en début de grossesse et a une valeur prédictive chez les femmes exposées au risque de prééclampsie. Les risques maternels de la prééclampsie sont l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, l'insuffisance rénale aiguë, la coagulation intravasculaire, l'hémolyse aiguë, l'atteinte hépatique du syndrome HELLP. Les risques périnataux sont l'hypoxie chronique, le retard de croissance in utero, la prématurité induite et la mort fœtale. La surveillance en milieu spécialisé, la thérapeutique antihypertensive appropriée et, fondamentalement, la délivrance en temps utile préviennent ou traitent efficacement les complications maternelles, moins constamment les complications périnatales de la prééclampsie. Des néphropathies de toutes natures, coïncidant avec la grossesse, peuvent être connues/préexistantes ou être révélées en cours de grossesse : glomérulopathie du lupus érythémateux disséminé affectant électivement les femmes jeunes, glomérulonéphrites primitives, néphropathie du reflux vésicorénal, notamment. La symptomatologie peut simuler celle de la prééclampsie, mais les signes sont généralement présents avant la 20e semaine d'aménorrhée. Si la pression artérielle est normale (ou l'hypertension bien contrôlée) et si la fonction rénale est normale ou peu altérée au moment de la conception, l'état vasculorénal de la mère reste stable et la grossesse peut généralement être menée à bien, avec accouchement à terme ou proche du terme ; dans le cas du lupus, le traitement doit empêcher la survenue d'une poussée de la maladie. En cas d'insuffisance rénale chronique constituée en début de grossesse, et/ou d'HTA résistante au traitement, le risque de dégradation de l'état vasculorénal maternel et la constatation d'un important retard de croissance intra-utérin

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00012-2

sont les éléments majeurs qui obligent à une surveillance médico-obstétricale stricte qui peut conduire au déclenchement prématuré de l'accouchement, ou à l'interruption thérapeutique de la grossesse.

Mots clés : Rein et grossesse ; Hypertension ; Prééclampsie ; Syndrome HELLP

Abstract

Kidney diseases and/or hypertension complicate about 10% of pregnancies. Hypertensive disorders of pregnancy (the most frequent situation), third-trimester acute pyelonephritis, and several particular types of acute renal failure occur specifically in pregnancy. Other kidney diseases, although coincidental, may complicate pregnancy, or may be aggravated during pregnancy. Hypertensive disorders occur after the 20th week of gestation, either as isolated hypertension (gestational hypertension), or as preeclampsia in which hypertension is associated with proteinuria greater than 0.3 g/L or 24 h, reflecting the glomerular lesions defined as "endotheliosis". Pathophysiology of preeclampsia involves impaired placental implantation and vascularisation, with release in the circulation of antiangiogenic and procoagulant factors from the placenta ; measurements of circulating antiangiogenic factors in the early months of pregnancy were shown to detect women at the risk of preeclampsia. Maternal complications of preeclampsia include : eclampsia (the occurrence of convulsions), abruption placenta, acute renal failure, and the HELLP syndrome (liver disease with hemolysis and thrombocytopenia). Fetal risks are chronic hypoxia, fetal growth restriction, prematurity, and death. Management of the disease in an experienced department, appropriate antihypertensive therapy, and, basically, delivery in due time, prevent or treat successfully the majority of maternal complications, whereas favourable fetal outcomes are less constantly obtained. Nonspecific nephropathies may preexist to pregnancy or are disclosed during pregnancy, in particular lupus glomerulonephritis, chronic glomerulonephritides, and reflux nephropathy. Some of them can mimic preeclampsia, although clinical manifestations occur most often before the 20th week of gestation. Whenever the renal function is normal or near normal, with normal blood pressure, delivery is effected at term or near to the term. In contrast, in case of pre-conception established chronic renal failure and resistant hypertension, the risk of deterioration of maternal, renal and vascular disease, and the evidence of severe fetal growth restriction, lead to preterm delivery, or to pregnancy termination in some patients.

Keywords: Kidney in pregnancy; Hypertension; Preeclampsia; HELLP syndrome

12.1 Néphropathies spécifiques de la grossesse

12.1.1 *Néphropathie et signes extrarénaux de la prééclampsie*

12.1.1.1 *Définition de la prééclampsie*

La prééclampsie (anciennement appelée « toxémie gravidique ») est définie selon les critères suivants : apparition des troubles après la 20e semaine d'aménorrhée ; HTA : pression diastolique de 90 mmHg à deux reprises à quatre à six heures d'intervalle

(la pression systolique étant dans ces cas presque toujours ≥ 140 mmHg), ou pression diastolique de 110 mmHg en toute occasion ; protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/L ou par 24 h ; rétrospectivement : retour de la TA à la normale et disparition de la protéinurie, après l'accouchement en quelques jours ou quatre à six semaines. La prééclampsie est dite « modérée » dans la situation suivante : valeurs de pression artérielle restant inférieures à 160/100 mmHg, protéinurie et fonction rénale stables, absence de symptômes ou de signes d'atteinte(s) systémique(s). La prééclampsie est dite « grave » ou « sévère » dans la situation suivante : valeurs de pression artérielle supérieures à 160/110 mmHg, aggravation des signes rénaux (protéinurie > 5g/24 h, oligurie < 500mL/24 h, créatininémie > 135 µmol/L), existence de signes systémiques (extrarénaux) : notamment neurologiques et hépatiques avec présence d'un syndrome HELLP.

L'HTA gravidique simple (apparaissant après la 20e semaine d'aménorrhée) sans protéinurie est une forme mineure de la prééclampsie qui peut évoluer vers un état prééclamptique avéré, surtout en cas d'apparition précoce de l'HTA. Les formes protéinuriques et non protéinuriques ont été réunies sous le terme de « maladie hypertensive de la grossesse ».

Il est important de souligner qu'environ 25 % des femmes enceintes ayant une HTA essentielle préexistante développent une protéinurie, qu'elles sont exposées aux mêmes complications que celles de la prééclampsie, et doivent être prises en charge de la même façon.

12.1.1.2 Circonstances favorisantes ; physiopathologie

Les circonstances favorisantes sont :

- la primiparité ;
- les antécédents de prééclampsie lors d'une précédente grossesse ;
- l'hypertension artérielle ;
- l'obésité ;
- la gémellarité ;
- l'existence d'une thrombophilie (déficit en protéine C ou S, anticoagulant circulant anticardiolipine et syndrome des antiphospholipides, résistance à la protéine C activée) ;
- la précocité de la conception (< 4 mois) après la formation du couple père–mère.

Le dernier point est compatible avec la théorie immunologique de la prééclampsie : en cas de conception précoce, le délai est insuffisant pour permettre la formation chez la mère d'anticorps anti-antigènes paternels facilitant sa tolérance de l'embryon. En l'absence de ces anticorps facilitants, la mère serait apte à rejeter la greffe trophoblastique. Des études récentes ont permis des progrès importants dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie, concernant le rôle de facteurs antiangiogéniques (Encadré 12.1).

12.1.1.3 Néphropathie de la prééclampsie : néphropathie gravidique

12.1.1.3.1 Signes biocliniques de la néphropathie gravidique non compliquée

L'hypertension artérielle est supérieure à 140/90 mmHg, constante, avec ou sans rétinopathie, caractérisée lors des enregistrements continus ambulatoires par l'absence de baisse nocturne des chiffres tensionnels, ou même l'inversion du rythme nycthéméral.

Encadré 12.1 Éléments de physiopathologie de la prééclampsie

Défaut d'invasion des artères spiralées utérines par les cytotrophoblastes avec diminution d'expression des molécules d'adhérence et implantation défectueuse du placenta.
Production/libération par le placenta de facteurs antiangiogéniques altérant l'endothélium vasculaire : récepteur soluble du facteur de croissance endothéliale (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), endogline.
Modification des fonctions des endothéliums vasculaires rénal et systémique avec production/libération excessive de facteurs procoagulants et/ou vasoconstricteurs (thromboxane A, endothéline, facteur von Willebrand).
Diminution de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) vasodilatateur, réactivité accrue à l'angiotensine II.
Ces divers facteurs rendent compte de l'hypertension artérielle, de l'hyperméabilité capillaire avec protéinurie et œdèmes, de l'hypovolémie relative, de l'activation de l'hémostase avec thrombopénie et signes de coagulation intravasculaire avec dépôts viscéraux de fibrine, rénaux et extrarénaux.

Les œdèmes sont blancs, non inflammatoires, déclives, bilatéraux, présents dans la majorité des cas ; même s'ils sont absents, la prise de poids est de plusieurs kilogrammes en quelques jours.

La protéinurie est le plus souvent comprise entre 0,3 et 3 g/24 h ; parfois supérieure à 3 g/24 h, avec syndrome néphrotique (environ 20 % des cas) ; il n'y a pas d'hématurie.

L'hyperuricémie (> 325 μmol [55 mg])/L est quasi constante, liée à la diminution de la clairance de l'acide urique.

La créatininémie est supérieure à 60 μmol/L par diminution de la clairance de la créatinine (< 100 mL/min/1,73 m^2 sc). Cette dernière est normalement de l'ordre de 150–160 mL/min/1,73 m^2 sc chez la femme enceinte en fin de grossesse (environ 140–150 % de la valeur observée chez la femme normale non enceinte).

En résumé : syndrome de néphropathie glomérulaire non hématurique avec hyperuricémie et élévation modérée (relativement à la femme enceinte normale) de la créatininémie. La diminution du débit de filtration glomérulaire est due à la fois :

- à l'hypovolémie relative avec hypoperfusion rénale avec réduction du débit sanguin rénal et de sa fraction filtrée ;
- à la réduction du coefficient d'ultrafiltration (Kf) glomérulaire.

Accompagnant la réduction du Kf, l'altération de la sélectivité de la « barrière » glomérulaire, provoquée par les lésions endothéliales, rend compte de la protéinurie.

12.1.1.3.2 Formes graves de l'atteinte rénale : insuffisances rénales aiguës (IRA) de la prééclampsie

Elles ont en commun l'élévation de la créatininémie à plus de 200 μmol/L, et sont souvent oliguriques (Tableau 12.1). L'IRA de la prééclampsie est en partie la

Tableau 12.1 Principales insuffisances rénales aiguës gravidiques et du post-partum et leurs circonstances de survenue

Type d'insuffisance rénale aiguë	Particularités
IRA fonctionnelle des vomissements incoercibles (*hyperemesis gravidarum*)	Déshydratation extracellulaire, hypovolémie, hypokaliémie
Nécrose tubulaire aiguë : prééclampsie grave ; choc hémorragique de la délivrance, d'un hématome rétroplacentaire ; choc de l'embolie amniotique ; choc des pyélonéphrites aiguës compliquées de septicémie	Signes fréquents de coagulation intravasculaire disséminée
Nécrose corticale bilatérale : mêmes circonstances que la nécrose tubulaire aiguë	Retour tardif de la diurèse
Syndrome hémolytique et urémique : survenue en fin de grossesse normale ou prééclamptique, ou dans le post-partum après un intervalle libre	Anémie microangiopathique schizocytaire

conséquence rénale d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Elle peut correspondre à l'un des trois types lésionnels suivants :

- nécrose tubulaire aiguë ;
- nécrose corticale ;
- microangiopathie thrombotique avec syndrome hémolytique et urémique (SHU).

12.1.1.3.3 Anatomie pathologique rénale de la prééclampsie ; indications de la ponction-biopsie rénale (PBR)

La néphropathie gravidique est caractérisée par des lésions glomérulaires : turgescence des cellules endothéliales par œdème intracellulaire ou hypertrophie avec augmentation des organites intracellulaires ; aspect de double contour de la membrane basale glomérulaire ; dépôts de fibrine (ou de dérivés de la fibrine) et d'IgM observés sur le versant interne, endothélial, de la membrane basale en immunofluorescence. Ces anomalies peuvent persister dans le mois suivant la délivrance. Les lésions de nécrose tubulaire aiguë et les lésions de microangiopathie thrombotique n'ont pas de particularités notables (voir chapitres « Insuffisance rénale aiguë » et « Syndrome hémolytique et urémique »).

La PBR n'est en principe pas indiquée au cours de la grossesse, en raison du risque d'accident hémorragique et hypotensif sévère chez la mère, nocif et potentiellement mortel pour le fœtus. Dans le post-partum, la PBR est indiquée dans les cas suivants : persistance de la protéinurie (avec ou sans hypertension) un mois à six semaines après la délivrance ; doute diagnostique entre néphropathie gravidique et glomérulopathie (ou toute autre néphropathie) préexistante ; IRA persistante, pour distinguer une nécrose tubulaire aiguë spontanément réversible d'une nécrose corticale, ou d'une microangiopathie thrombotique nécessitant la mise en route d'un traitement étiopathogénique.

12.1.1.4 Signes extrarénaux accompagnant la néphropathie gravidique

Ils sont présents dans les formes graves de prééclampsie. Il s'agit des complications hématologiques et hépatiques, et de la survenue de crises d'éclampsie.

12.1.1.4.1 Signes hématologiques : coagulation intravasculaire disséminée et hémolyse

CIVD avec par ordre de fréquence décroissante : élévation des produits de dégradation de la fibrine sanguine (D-dimères) ; thrombopénie (< 150 000/mm^3) ; coagulopathie de consommation avec allongement du temps de Quick et abaissement du facteur V plasmatique inférieur à 60 %, abaissement de l'antithrombine III plasmatique.

Anémie hémolytique aiguë microangiopathique avec schizocytose, abaissement de l'haptoglobinémie (< 0,10 g/L), élévation de la LDH sérique, rarement hyperbilirubinémie non conjuguée. L'hémolyse traduit la fragmentation des érythrocytes après leur passage dans les vaisseaux sièges de microthromboses : elle est associée ou non au syndrome HELLP décrit ci-dessous.

12.1.1.4.2 Signes hépatiques : syndrome HELLP et diagnostics différentiels

Le syndrome HELLP est défini par l'association :

- d'une élévation des transaminases et gamma GT sans ictère ni vomissements ;
- d'une hémolyse aiguë et thrombopénie.

Ce syndrome peut être suspecté devant l'apparition d'une douleur épigastrique en barre. Un hématome sous-capsulaire du foie, rarement une rupture hépatique dramatique avec hémorragie interne massive peuvent compliquer le syndrome HELLP, surtout en cas de thrombopénie majeure ; la ligature de l'artère hépatique peut être un geste salvateur en cas de rupture hépatique. La distinction peut être difficile entre le syndrome HELLP et la stéatose aiguë du foie, dont la relation avec la prééclampsie est incertaine et controversée. La stéatose aiguë est caractérisée par l'association : vomissements, ictère, élévation des transaminases et de la gamma GT, signes de coagulation intravasculaire, sans hémolyse, parfois signes de pancréatite aiguë ; le diagnostic peut être confirmé par l'échographie qui montre, inconstamment, une hyperéchogénicité du foie. La stéatose aiguë du foie est une complication très sévère menaçante pour la vie de la mère, qui doit faire pratiquer sans délai l'accouchement. Certains médicaments peuvent être responsables d'une stéatose, l'arrêt de tout médicament non indispensable étant indiqué en cas d'élévation des transaminases.

Le syndrome HELLP peut aussi être difficile à distinguer d'un SHU, dont les manifestations hématologiques sont similaires, l'insuffisance rénale généralement plus marquée, et qui demande un traitement spécifique (voir chapitre « Syndrome hémolytique et urémique »).

12.1.1.4.3 Éclampsie

L'éclampsie désigne l'encéphalopathie convulsivante compliquant les états prééclamptiques graves. La pression artérielle est très élevée avec le plus souvent une diastolique supérieure ou égale à 120 mmHg et une systolique supérieure ou égale

à 180 mmHg. Une rétinopathie est présente avec hémorragies et exsudats, œdème papillaire dans les cas les plus graves.

L'éclampsie est précédée des signes suivants : céphalées, réflexes ostéotendineux vifs et diffusés, baisse de l'acuité visuelle, scotome central, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, prise de poids rapide avec augmentation des œdèmes ; augmentation de la protéinurie dosée quotidiennement ; élévation rapide de l'uricémie et de la créatininémie. L'état éclamptique peut survenir avant l'accouchement, pendant celui-ci, ou rarement dans les heures suivantes ou les deux à trois premiers jours du post-partum. Une à une dizaine de crises convulsives généralisées surviennent, suivies d'un coma vigil. L'examen tomodensitométrique cérébral ou l'IRM sont indiqués dans les cas où l'évolution neurologique n'est pas favorable sous traitement en quelques heures ; il peut être normal, ou montrer un œdème cérébral, des lésions ischémiques de localisation et d'étendue variables, des lésions hémorragiques prédominant dans la région occipitale.

12.1.1.5 Traitement, surveillance, évolution

Le traitement a trois objectifs :

- éviter par le traitement antihypertenseur les accidents graves, cérébraux, cardiaques, rénaux, de l'hypertension artérielle chez la mère ;
- éviter la souffrance fœtale et la mortalité périnatale en permettant si possible le développement de la grossesse jusqu'à son terme, avec maturation optimale du fœtus ;
- décider en temps utile de la délivrance, que ce soit par voie naturelle ou par césarienne.

D'autres mesures, symptomatiques, concernent les signes rénaux, hépatiques, hématologiques et les crises convulsives éclamptiques.

12.1.1.5.1 Traitement des formes modérées de prééclampsie : prévention des accidents maternels hypertensifs et de l'éclampsie

L'objectif initial du traitement est de ramener la TA à 140–145/90–95 mmHg et de stabiliser l'état général de la patiente.

L'hospitalisation et le repos, avec régime alimentaire non restreint en chlorure de sodium, sont des mesures immédiates toujours indiquées : elles peuvent à elles seules être efficaces en quelques jours ; certains auteurs ont mis en doute la nécessité d'un traitement antihypertenseur dans les formes simples de prééclampsie. Pour la plupart des auteurs, cependant, le traitement médicamenteux antihypertenseur est indiqué si le repos seul est inefficace. Le but est d'obtenir les valeurs de pression artérielle souhaitées de façon progressive, en quelques jours, en évitant d'abaisser le débit sanguin utéroplacentaire.

L'alpha-méthyldopa est pour beaucoup le médicament électif, plusieurs études ayant montré à la fois son efficacité et son innocuité pour le fœtus : il est donné par voie orale, à la posologie de 1 à 2 g/j en deux à trois prises. Si l'alpha-méthyldopa est insuffisamment efficace ou mal toléré, on le remplace ou on lui adjoint : soit le labétalol, alpha- et bêtabloquant, à la posologie de 200 à 800 mg/j en deux prises ; soit un antagoniste calcique comme la nicardipine, efficace et bien tolérée, malgré le risque théorique d'inhibition du travail. Les alphabloquants, comme la

prazosine, peuvent également être utilisés avec succès. Les bêtabloquants exclusifs ne sont pas recommandés en raison de leur possible effet défavorable sur la croissance fœtale.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont contre-indiqués en raison du risque d'insuffisance rénale et d'anurie néonatale, d'autres fœtopathies et de mort fœtale ; si ces médicaments ont été pris avant et en début de grossesse, ils doivent être remplacés par d'autres antihypertenseurs. Les diurétiques sont en principe contre-indiqués car susceptibles d'aggraver l'hypovolémie relative maternelle, et ne sont administrés qu'en cas de défaillance cardiaque.

Certains auteurs recommandent l'anticoagulation préventive par une héparine de bas poids moléculaire en cas de syndrome néphrotique avec protéinurie supérieure à 3 g/24 h et albuminémie inférieure à 20 g/L.

12.1.1.5.2 Traitement des formes graves avec hypertension sévère et menace d'éclampsie

12.1.1.5.2.1 Hospitalisation en secteur spécialisé, traitement antihypertenseur, sulfate de magnésium La patiente est hospitalisée en maternité « haut risque » ou en service de soins intensifs. L'objectif est alors de ramener la pression artérielle (> 160/105 mmHg dans ces cas) vers 145–95 mmHg en une heure environ, avec disparition des signes prémonitoires d'éclampsie (voir ci-après). La surveillance sous enregistrement automatique de la pression artérielle est souhaitable. Le traitement antihypertenseur consiste en l'administration parentérale d'un des trois médicaments suivants :

- labétalol : 0,5 mg/kg par voie intraveineuse en une à deux minutes puis perfusion continue de 1 mg/min ;
- nicardipine : 0,5 mg/min par voie intraveineuse pendant 30 minutes puis perfusion de 2 à 5 mg/h ;
- urapidil : 12,5 mg en embole intraveineux puis 5 à 15 mg/h en perfusion.

Le sulfate de magnésium est efficace dans la prévention de la crise d'éclampsie à la posologie de 1 à 2 g/h en perfusion intraveineuse.

La vitalité et la croissance du fœtus sont surveillées quotidiennement. Les éléments de surveillance sont : le rythme cardiaque fœtal qui peut être enregistré et transmis à distance à l'équipe obstétricale ; l'échographie utérine ; l'enregistrement vélocimétrique Doppler des artères utérines et ombilicales.

12.1.1.5.3 Traitement de la crise d'éclampsie

Il comprend l'administration d'anticonvulsivants et des mesures symptomatiques (non détaillées ici) qui s'imposent devant des crises convulsives subintrantes, un état d'obnubilation profonde ou de coma. L'hospitalisation en secteur de réanimation est justifiée ; la ventilation assistée peut être nécessaire pendant quelques heures.

La perfusion de sulfate de magnésium intraveineux est indiquée à la posologie de 1 à 2 g/24 h, après une dose de charge de 4 à 6 g. En raison de son efficacité et d'effets secondaires mineurs, il tend à supplanter le diazépam (administré à la posologie

de 10 mg en injection intraveineuse lente de 2 à 3 minutes, suivie d'une perfusion continue d'environ 5 mg/h).

12.1.1.5.4 Décision d'accouchement

La délivrance constitue le traitement fondamental de la prééclampsie. La difficulté est de déterminer le temps optimal de déclenchement de l'accouchement, qui dépend des données individuelles de chaque patiente, selon l'évaluation de l'état maternel et l'état fœtal. Les situations sont schématisées ci-après :

- état maternel satisfaisant avec pression artérielle d'environ 140/90 mmHg, uricémie et protéinurie inférieures à 1 g/24 h, stables : on s'efforce de conduire la grossesse à son terme sous surveillance stricte du fœtus ;
- signes prémonitoires d'éclampsie, syndrome HELLP, éclampsie déclarée : déclenchement de l'accouchement (par voie naturelle ou césarienne) en raison du risque maternel majeur, quel que soit le terme de la grossesse ;
- hypertension artérielle persistante, protéinurie supérieure à 1 g/24 h et croissante chaque jour, retard de croissance intra-utérine avec conservation d'un rythme cardiaque fœtal satisfaisant : prolongation de l'hospitalisation ; surveillance maternelle et fœtale quotidienne, dans le but d'assurer la maturation maximale du fœtus, au minimum jusqu'à la 34e semaine d'aménorrhée et si l'état maternofœtal le permet, au mieux jusqu'à la 37e semaine d'aménorrhée où la décision d'accouchement sera envisagée. La perfusion d'albumine peut améliorer l'état fœtal en cas d'hypovolémie importante estimée sur l'hémoconcentration.

12.1.1.6 Prévention de la prééclampsie

12.1.1.6.1 Détection précoce des patientes à risque

La concentration plasmatique du récepteur soluble du VEGF (sFlt) est anormalement élevée plusieurs semaines avant les premiers signes de prééclampsie : sa mesure en début de grossesse chez les femmes exposées au risque apparaît comme un élément prédictif majeur, disponible dans les maternités de spécialisées, qui amène à instituer les mesures pratiques de surveillance, de prévention et si nécessaire de traitement.

12.1.1.6.2 Prévention médicamenteuse

Chez les patientes exposées au risque de prééclampsie, l'administration d'aspirine (de l'ordre de 100 ou 150 mg/24 h) s'est révélée efficace dans plusieurs études : en particulier ce traitement diminuerait d'environ 10 % le risque de récidive d'une prééclampsie.

Dans les états thrombophiliques, l'indication d'un traitement au long cours par héparine de bas poids moléculaire dès le début de la grossesse reste controversée.

12.1.1.7 Risques rénaux à long terme des états prééclamptiques

La prééclampsie augmente les risques à long terme d'HTA et d'insuffisance rénale chronique, surtout chez les femmes multipares ayant plusieurs antécédents ; les raisons en sont mal connues : séquelles endothéliales de la néphropathie gravidique, lésions vasculaires latentes préexistantes à l'accident gravidique, lésions rénales liées à l'obésité peuvent être en cause. Ces risques peuvent justifier chez les patientes

les plus exposées une surveillance rénale et vasculaire, et des mesures préventives d'ordre diététique ou de « style de vie ».

12.2 Autres néphropathies de la grossesse ou du post-partum : pyélonéphrite aiguë, insuffisances rénales aiguës gravidiques et du post-partum

12.2.1 Pyélonéphrite aiguë gravidique

Une infection urinaire est mise en évidence chez 5 à 15 % des femmes enceintes, généralement dans les trois derniers mois. Cela justifie la pratique systématique d'examens cytobactériologiques répétés en cours de grossesse. Toute présence de germes urinaires, bacilles à Gram négatif ou entérocoque, doit être considérée comme pathologique, dès que la concentration microbienne atteint 10^4/mL. Même si elle est asymptomatique, elle doit être traitée dès sa découverte (voir chapitre « Pyélonéphrites aiguës »).

En l'absence de traitement, l'infection urinaire peut se compliquer de pyélonéphrite aiguë, qui affecte 1 à 2 % des femmes enceintes ; un reflux vésicorénal préexistant peut favoriser sa survenue (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques »). La symptomatologie est celle de toute pyélonéphrite aiguë, la fièvre pouvant précéder les signes urinaires et devant faire pratiquer systématiquement une uroculture. La pyélonéphrite, souvent localisée à droite, doit être distinguée d'une appendicite aiguë. L'ensemble des voies urinaires est physiologiquement dilaté dans la grossesse et cette constatation échographique ne doit pas par elle-même conduire à rechercher un obstacle (sauf signes et/ou antécédents particuliers). La pyélonéphrite aiguë gravidique est traitée en hospitalisation, qui permet notamment de surveiller l'état fœtal ; le traitement consiste le plus souvent en l'administration d'une bêtalactamine. Un abcès rénal, détectable par échographie, peut compliquer et prolonger son évolution. Rarement, une néphrite interstitielle aiguë avec insuffisance rénale aiguë peut survenir en cas d'atteinte bilatérale et/ou d'état septicémique.

12.2.2 Insuffisances rénales aiguës (IRA) gravidiques et du post-partum

Divers types d'IRA peuvent compliquer le cours de la grossesse (Tableau 12.1).

L'IRA fonctionnelle par déshydratation extracellulaire due à des vomissements incoercibles (*hyperemesis gravidarum*) n'a pas de cause organique, notamment œsogastrique, décelable. Elle est traitée par la perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (soluté physiologique) et de chlorure de potassium ; elle est réversible en 48 heures environ.

Les nécroses tubulaires aiguës peuvent soit accompagner une hypertension artérielle prééclamptique avec vasoconstriction corticale extrême, soit résulter d'un état de collapsus circulatoire hémorragique ou septicémique. Dans les deux cas, une

CIVD avec coagulopathie de consommation patente est souvent présente : c'est à la fois un facteur pathogénique de nécrose tubulaire aiguë et un facteur de gravité par ses conséquences thrombotiques et/ou hémorragiques.

La nécrose corticale bilatérale (NCB) des reins est devenue heureusement exceptionnelle, grâce au progrès des traitements du choc et des troubles de l'hémostase : on doit rappeler les cas observés après antifibrinolytiques, qui sont en conséquence contre-indiqués dans les IRA avec CIVD. La NCB peut encore être occasionnellement observée après hématome rétroplacentaire. À la phase initiale de l'IRA, le diagnostic est difficile ou impossible avec une nécrose tubulaire aiguë. La NCB est caractérisée par :

- le retard à la reprise de la diurèse (> 25 jours) ;
- l'anurie totale ;
- l'absence de vascularisation corticale avec aspect de vide vasculaire décelable aux examens d'imagerie, qui peut être totale (Figure 12.1) ou partielle ;
- l'aspect nécrotique typique à la PBR.

L'anurie peut être définitive si la NCB est totale ; si elle est partielle, la fonction rénale peut évoluer vers une restauration partielle après quelques semaines ou mois, permettant le retrait du programme de dialyse.

Le SHU (voir chapitre « Syndrome hémolytique et urémique ») est plus fréquent dans le post-partum que pendant la grossesse : il peut être ou non associé à une hypertension artérielle. Il peut survenir aussi bien au décours d'un état prééclamptique, qu'après une grossesse normale, parfois séparé de l'accouchement par un intervalle libre de plusieurs jours.

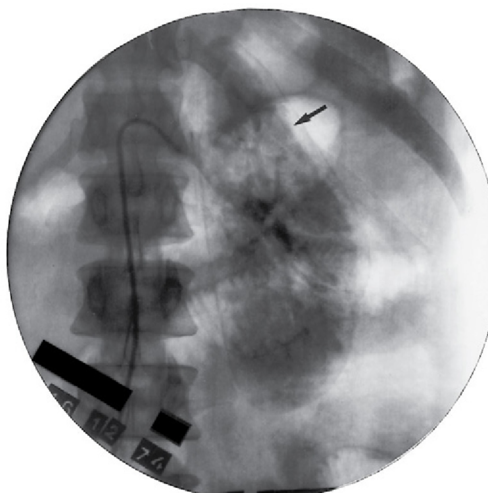


Figure 12.1 Nécrose corticale (bilatérale) du post-partum. Artériographie rénale gauche. Le cortex rénal non vascularisé n'est pas imprégné par le produit de contraste : aspect de « vide » entre la médullaire et la capsule rénale (flèche).

12.3 Néphropathies connues/préexistantes à la grossesse ou révélées par la grossesse

Toutes les néphropathies peuvent être en cause. Le cas particulier de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé (LED) sera envisagé en premier.

12.3.1 Néphropathie du lupus érythémateux disséminé et grossesse

La glomérulonéphrite du LED (voir chapitre « Néphropathies glomérulaires ») est le plus souvent connue avant la grossesse ; elle peut toutefois être révélée pendant celle-ci, par l'apparition d'une protéinurie en fin de grossesse chez une femme lupique, jusque-là indemne d'atteinte rénale. Ses complications surviennent dans le dernier trimestre de la grossesse : aggravation de la néphropathie, et complications périnatales avec risque de prématurité, de morbidité et de mort fœtale.

12.3.1.1 Aggravation de la néphropathie

Elle est caractérisée par l'augmentation de la protéinurie, l'installation ou l'aggravation d'une insuffisance rénale, l'apparition d'une hypertension artérielle peu fréquente dans le LED en dehors de la grossesse. Ces signes diversement associés peuvent refléter l'aggravation de lésions glomérulaires prolifératives, et/ou la constitution de lésions de vascularite lupique. Ils peuvent apparaître dans l'immédiat post-partum aussi bien que dans la seconde moitié de la grossesse. Ce type de complication semble d'autant plus fréquent que le lupus (avec ou sans signes rénaux préexistants connus) est cliniquement évolutif, ou n'a cessé de l'être que depuis peu de semaines au moment de la conception. L'importance pronostique des signes sérologiques (baisse du complément sérique, anticorps antinucléaires et anti-ADN à un taux élevé) reste en revanche controversée.

La microangiopathie thrombotique du lupus avec anticoagulant circulant antiphospholipide est une complication rare et grave réalisant un SHU en fin de grossesse ou dans le post-partum, caractérisé par des thromboses glomérulaires extensives.

12.3.1.2 Complications périnatales

Le risque de prématurité est élevé. Il en est de même du risque de mort fœtale surtout s'il existe un anticoagulant circulant : 20 % de mort fœtale en son absence, ≅ 60 % en sa présence, si un traitement efficace n'est pas institué. La prématurité est fréquente.

12.3.1.3 Traitement

Ses principes sont les suivants :

- interrompre un traitement en cours par le mycophénolate mofétil en raison de son effet tératogène ;
- augmenter systématiquement la posologie de la corticothérapie dans les deux derniers mois de la grossesse et le premier mois du post-partum ;

- augmenter ou instituer une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone) en cas d'anticoagulant circulant dès le début de la grossesse ;
- instituer un traitement par plasma frais congelé en cas de SHU.

Préventivement, il est conseillé aux patientes de n'entreprendre une grossesse qu'après un an ou 18 mois de quiescence de la maladie lupique.

12.3.2 Autres néphropathies chroniques et grossesse ; attitude thérapeutique

Toutes les néphropathies, déjà connues ou préexistantes à la grossesse, peuvent être en cause. Elles peuvent simuler une prééclampsie, bien que pour la plupart d'entre elles les signes sont présents dès la première moitié de la grossesse. Les diverses glomérulonéphrites chroniques primitives, la néphropathie du reflux et la polykystose rénale sont souvent en cause.

12.3.2.1 Influence de la grossesse sur la néphropathie ; influence de la néphropathie sur la grossesse : rôle pronostique décisif de l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle

En l'absence d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle, la grossesse n'influence généralement pas le cours de la néphropathie ; cependant elle peut s'accompagner de l'augmentation d'une protéinurie préexistante et être à l'origine d'un syndrome néphrotique jusque-là absent. Réciproquement, la grossesse peut être conduite à son terme ou proche de son terme sans complications chez la plupart des patientes, avec cependant la probabilité d'un poids de naissance inférieur à la normale.

Chez une patiente ayant une insuffisance rénale chronique constituée préexistante (débit de filtration glomérulaire estimé diminué de moitié ou plus), il existe un risque, augmenté en cas d'hypertension artérielle, de détérioration de l'état rénal et vasculaire. Réciproquement, le retard de croissance intra-utérine du fœtus est alors constant, et le risque de mort fœtale présent. Dans ces circonstances, une surveillance médico-obstétricale maternelle et fœtale stricte, avec consultations hebdomadaires ou bimensuelles et hospitalisations régulières en maternité spécialisée s'impose. La mesure thérapeutique essentielle est le contrôle de l'hypertension artérielle. Si la situation s'aggrave, soit en raison de la menace de complications viscérales hypertensives chez la mère, soit en cas de signes croissants de souffrance fœtale, a fortiori si ces deux complications sont associées, le déclenchement prématuré de l'accouchement (le plus souvent par césarienne) est indiqué. Si les complications maternelles sont présentes dès les premiers mois de grossesse et ne régressent pas sous traitement, l'interruption thérapeutique de la grossesse peut être nécessaire.

12.3.2.2 Grossesse et transplantation rénale ; grossesse et dialyse chronique

Après transplantation rénale, il est possible de mener une grossesse à son terme, malgré la survenue chez environ 30 % des patientes d'une prééclampsie ; celle-ci est

favorisée par l'HTA, présente chez la majorité des greffées sous ciclosporine ou sous tacrolimus. Un état prééclamptique peut être difficile à distinguer d'un épisode de rejet aigu. Pour ces raisons, il est recommandé de n'envisager une grossesse qu'après l'obtention d'un état vasculaire, fonctionnel rénal, et immunologique stable, en pratique un an ou 18 mois après la greffe. Les traitements immunosuppresseurs en cours par le mycophénolate mofétil ou le sirolimus doivent être interrompus en raison de leur tératogénicité et remplacés par un autre immunosuppresseur, avant le début d'une grossesse programmée ou dès les premiers jours de celle-ci.

Chez les patientes insuffisantes rénales chroniques traitées par hémodialyse itérative, la grossesse reste un évènement rare, bien que son incidence augmente, peut-être liée à l'amélioration de l'état général sous l'influence de l'érythropoïétine, qui favoriserait la fertilité. Un quart à un tiers de telles grossesses peuvent être menées à bien, sous stricte surveillance. La mesure thérapeutique primordiale est le renforcement du traitement dialytique, pour parvenir à une durée d'hémodialyse de l'ordre de 20 heures par semaine, l'objectif étant de maintenir l'urée sanguine prédialytique inférieure ou égale à 16 mmol (1 g)/L, en veillant à stabiliser la pression artérielle pendant la séance de dialyse, tout épisode hypotensif pouvant être dangereux pour le fœtus.

Remerciements

Nous remercions le Dr Marie Bornes (Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Tenon, Paris) pour sa relecture critique du texte.

Bibliographie

Askie LM, Dudley L, Henderson-Smart J, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007;369:1791–8.

Beaufils M. Femmes enceintes : les complications médicales. In: Grünfeld JP, editor. Traité de Médecine Hospitalière. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2006. p. 84–100.

Garovic VD, Hatman SR. Hypertension in pregnancy. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:613–22.

Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology 2008;1067–76.

Hertig A, Rondeau E. Les marqueurs prédictifs de la prééclampsie. Sang Thrombose Vaisseaux 2006;18:62–8.

Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 2007;49:753–62.

Jungers P, Forget D, Houillier P. Risques fœtal et maternel de la grossesse chez les femmes atteintes de glomérulonéphrite chronique primitive. Nephrologie 1990;11:73–8. [171-81].

Katrumanchi SA, Maynard SA, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia : a renal perspective. Kidney Int 2005;67:2101–13.

Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006;355:992–1005.

McKay DB, Josephson MA. Pregnancy of recipients of solid organs. Effects on mother and child. N Engl J Med 2006;354:1281–93.

Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. J Am Soc Nephrol 2003;14:648–52.
Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? Nephrol Dial Transplant 2012;27(Suppl. 3):iii111–8.
Piccoli BG, Daidola G, Attini R, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? BJOG 2013;120:412–27.
Redman CGW. Hypertension and pregnancy: the NICE guidelines. Heart 2011;97:1967–9.
Redman CGW, Roberts JM. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341:1447–51.
Roberts J-M, Redman CWG. Management of preeclampsia. Lancet 1993;341:1451–4.
Sibai B-M, Taslimi M-M, Adel E-N, et al. Maternal-perinatal outcome with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986;155:501–9.
Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 2008;359:800–9.
Walker J-J. Pre-eclampsia. Lancet 2000;356:1260–5.

Insuffisance rénale aiguë

Acute kidney disease

13

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par l'arrêt brusque (en quelques heures ou jours) de la fonction excrétrice du rein. Une oligurie (débit urinaire < 400 mL/24 h) est présente dans environ la moitié des cas. L'incidence des IRA semble être en augmentation, actuellement de l'ordre de 200 à 400 cas par million d'habitants en Europe et aux États-Unis. Le syndrome d'urémie aiguë, conséquence commune des IRA, associe : élévation quotidienne de la créatininémie et de l'urée sanguine, critère fondamental du diagnostic, hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperhydratation. Ces troubles et leurs conséquences cliniques sont d'autant plus marqués, parfois menaçant la vie, qu'il existe un état hypercatabolique et une oligurie. Les circonstances de survenue des IRA sont multiples : chirurgicales, traumatiques, obstétricales, médicales, souvent évidentes. Ses mécanismes sont eux-mêmes divers, et à une même circonstance de survenue peuvent correspondre divers types et mécanismes d'IRA, par exemple au cours d'infections sévères ou en période postopératoire. Les principaux types d'IRA sont : l'IRA fonctionnelle (prérénale) des états d'hypoperfusion rénale, réversible avec le traitement de la cause ; le syndrome hépatorénal, fonctionnel mais non réversible (en l'absence de traitement étiologique) ; la nécrose tubulaire aiguë, spontanément réversible, la plus fréquente des IRA parenchymateuses, dont les causes principales sont les états infectieux graves, le choc circulatoire, les produits néphrotoxiques, les rhabdomyolyses ; les IRA micro-obstructives ; la tubulopathie aiguë du myélome[1] ; les autres néphropathies aiguës parenchymateuses, en général non réversibles spontanément : néphrite interstitielle aiguë infectieuse, immunoallergique ou néoplasique, néphropathies glomérulaires et/ou microvasculaires aiguës ou rapidement progressives[1] ; les formes graves de prééclampsie[1] ; les thromboses ou embolies des artères rénales[1] ; les obstacles sur la voie excrétrice urinaire. Le syndrome d'urémie aiguë est traité, puis prévenu efficacement par les méthodes d'épuration extrarénale parfois par le simple traitement dit conservateur. En cas d'IRA parenchymateuse non spontanément réversible et d'IRA obstructive, le diagnostic précoce par les investigations appropriées (imagerie, biopsie rénale) conduit à instituer un traitement étiopathogénique capable de faire régresser les lésions et d'éviter des séquelles rénales définitives. La mortalité de patients atteints d'IRA reste de l'ordre de 40 à 60 %, liée à l'évolution de la maladie sous-jacente, ou à la survenue de complications extrarénales, infectieuses, cardiovasculaires, ou thrombotiques. Des séquelles

[1]Envisagées dans d'autres chapitres de l'ouvrage.

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00013-4

rénales parfois sévères persistent après l'épisode de nécrose tubulaire aiguë chez 10 à 15 % des patients.

Mots clés : Insuffisance rénale aiguë ; Ischémie ; Infections ; Toxiques ; dialyse

Abstract

Acute renal failure (ARF) is defined as the abrupt reduction of renal excretory function, with oliguria (i.e. urinary output < 400 mL/24 h) in about half of the affected patients. Incidence of ARF has been estimated to affect 200 to 400 persons per million people in Europe and the United States. A common consequence of ARF is the acute uremic syndrome, specially marked, at times threatening life, in oliguric/hypercatabolic patients, which includes day-to-day increase in plasma urea and creatinine, hyperhydration, hyperkalemia and metabolic acidosis. ARF may complicate a number of various pathological situations occurring in all fields of medical activities. Also, even for a same underlying affection (e.g. severe sepsis, postoperative states) various mechanisms may be responsible for the onset of ARF. Main types of ARF are the following: prerenal/functional ARF due to situations of renal hypoperfusion; acute tubular necrosis (ATN), spontaneously curable, the most frequent form of parenchymatous ARF, that is induced by circulatory shock, nephrotoxins, rhabdomyolysis; micro-obstructive nephropathies (tumor lysis); other acute parenchymatous lesions, i.e.: interstitial nephritis, immunoallergic (drug-induced), infectious, tumoral; myeloma cast nephropathy[2]; glomerular or (and) microvascular nephropathies[2]; severe preeclampsia[2]; acute occlusion of renal arteries[2]; acute complete obstructive uropathy. Acute uremic syndrome is improved and then prevented by renal replacement treatment (hemodialysis), or even by non-dialytic methods in many non-oliguric patients. Diagnosis of non-spontaneously curable forms of ARF (i.e. non-functional, non-ATN) relies upon imaging technics or renal biopsy, which allows to start specific therapy in due time and to prevent renal sequelae. Even in case of ATN, renal sequelae are observed in about 10% of the patients. In spite of therapy, global mortality of ARF remains high, reaching 40 to 60% of the patients, which is mainly due to the severity of the underlying disease with the occurrence of non-renal (circulatory, infectious, thrombotic) complications.

Keywords: Acute kidney disease; Ischemia; Infections; Toxins; Dialysis

13.1 Définition ; classification ; épidémiologie

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se caractérise par une diminution brusque (en quelques heures ou jours) du débit de filtration glomérulaire (DFG) entraînant un syndrome de rétention azotée et de nombreux troubles hydroélectrolytiques. Elle peut être oligurique (débit urinaire < 400 mL/24 h chez l'adulte) ou à diurèse conservée (non oligurique). La définition et la classification des IRA peuvent être aidées par les critères dits RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease*) (Tableau 13.1)

[2]dealt with other chapters of the book.

Tableau 13.1 Définition et classification des insuffisances rénales aiguës selon le degré de gravité

Degré	Critères de DFG	Critères de débit urinaire
Risk	Créatininémie × 1,5 Ou diminution du DFG de 25 %	Diurèse horaire < 0,5 mL/kg pendant 6 heures
Injury	Créatininémie × 2 Ou diminution du DFG de 50 %	Diurèse horaire < 0,5 mL/kg pendant 12 heures
Failure	Créatininémie × 3 Ou créatininémie > 350 µmol/L Ou diminution du DFG de 75 %	Diurèse horaire < 0,3 mL/kg pendant 24 heures
Loss	IRA de durée > 4 semaines	-
End-stage renal disease	Dialyse pendant plus de 3 mois	-

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

tenant compte de l'élévation de la créatininémie (de la diminution du DFG) et du débit urinaire en fonction du temps.

Ces critères ont une valeur prédictive pour les besoins en dialyse, la durée d'hospitalisation, la récupération de la fonction rénale et la mortalité hospitalière.

Pouvant compliquer des affections de tous ordres, médicales, chirurgicales, obstétricales, post-traumatiques, les circonstances de survenue des IRA sont multiples (Tableau 13.2), le choc septique apparaissant actuellement comme la plus fréquente. Souvent, plusieurs causes ou mécanismes sont présents et intriqués chez un même patient ; en outre, à une même circonstance de survenue peuvent correspondre des lésions rénales différentes, qu'il faut s'efforcer de distinguer parce que certaines d'entre elles relèvent de traitements spécifiques, seuls capables de faire régresser les lésions parenchymateuses.

Tableau 13.2 Circonstances de survenue et causes des insuffisances rénales aiguës

Circonstances de survenue/cause de l'IRA	Pourcentage des patients (*n* = 809)
Sepsis	48,1
Hypotension	25,0
Hypovolémie/Hémorragie	22,6
IRA post-chirurgie	21,5
Produits de contraste iodés et médicaments	12,5
Syndrome hépatorénal	7,5
Infarctus du myocarde	6,3
Rhabdomyolyse	5,6
IRA obstructive	5,2
Glomérulonéphrite rapidement progressive	3,0
Pancréatite aiguë	2,8
Myélome	1,2

D'après Prescott GJ et al. Nephrol Dial Transplant 2007.

Les grandes statistiques ne font pas apparaître les différences de recrutement selon les spécialités, les services de néphrologie recevant une proportion plus élevée de patients atteints d'IRA par lésions rénales non spontanément réversibles, glomérulaires, interstitielles, vasculaires, que les services de réanimation polyvalente. De même si la mortalité globale des IRA reste très élevée, des différences importantes existent en fonction de leurs circonstances étiologiques.

13.2 Investigation initiale d'une insuffisance rénale aiguë

Deux buts lui sont fixés :

- déterminer la cause et le mécanisme de l'IRA ;
- apprécier le retentissement de l'IRA.

Les principaux points concernant l'enquête étiologique initiale sont résumés dans l'Encadré 13.1. Le contexte clinique de survenue est souvent suffisant au diagnostic étiologique, moins certainement au diagnostic lésionnel rénal, comme suggéré ci-dessus. Les principaux éléments à rechercher sont :

- un état hypovolémique (hémorragies, pertes digestives, déshydratation extracellulaire) ;
- un collapsus circulatoire quelle que soit sa cause (choc septique, infarctus du myocarde, péricardite, troubles du rythme, embolie pulmonaire) ;
- un obstacle sur la voie excrétrice, avec ou sans infection urinaire (cancers pelviens, lithiase) ;
- la prise récente de produits néphrotoxiques (aminosides, produits de contraste) ;
- un contexte de rhabdomyolyse (traumatisme, coma chez un toxicomane ou un éthylique) ;
- une hypertension artérielle sévère ;
- une cirrhose ;
- l'existence de signes extrarénaux (cutanés, articulaires, neurologiques) évocateurs d'une vascularite.

Encadré 13.1 Enquête étiologique d'une insuffisance rénale aiguë

Poids
État de l'hydratation extracellulaire et de la volémie
Pression artérielle
État lombo-abdomino-pelvien
Estimation de la diurèse par sondage vésical
Composition de l'urine (sur échantillon) : urée, sodium, potassium, osmolalité
Rapport urine/plasma de l'urée, de la créatinine, de l'osmolalité
Rapport urée/créatinine plasmatique
Protéinurie, hématurie (avant sondage vésical)
Numération formule sanguine avec plaquettes
Protidémie. Créatine-phosphokinase sérique
Imagerie : appareil urinaire sans préparation ; échographie rénale

Ces différents éléments apportent une orientation initiale. La constitution d'une IRA chez un patient déjà hospitalisé est également une notion importante puisqu'une cause toxique/médicamenteuse est alors trouvée dans 80 % des cas, souvent associée à une hypovolémie ou un bas débit cardiaque.

L'estimation du volume urinaire par sondage vésical est un point important, en particulier pour le pronostic de l'IRA. L'anurie complète est rare et suggère en premier lieu une obstruction complète des voies excrétrices ou une nécrose corticale secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un profond état de choc. Les IRA oliguriques (débit urinaire des 24 heures < 400 mL) ont en général une évolution plus longue, un plus grand besoin de séances d'hémodialyse (HD), une hospitalisation plus prolongée et une plus grande mortalité et morbidité que les IRA non oliguriques.

Dans tous les cas, au terme de l'enquête initiale on est amené :

- à instituer le traitement des complications immédiatement menaçantes des IRA (voir ci-dessous « Syndrome d'urémie aiguë ») ;
- à envisager, si nécessaire, les examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique précis : imagerie, examens immunologiques, ponction biopsie rénale ;
- à instituer un traitement étiologique si indiqué.

13.3 Syndrome d'urémie aiguë

Ce syndrome est commun à toutes les situations d'IRA, quelle que soit la néphropathie aiguë responsable (Encadré 13.2). Il comporte des anomalies humorales, avec tardivement des conséquences cliniques, viscérales. Leur traitement par la dialyse ou d'autres méthodes rend compte du fait que les patients atteints d'IRA ne meurent plus (ou exceptionnellement) d'hyperkaliémie, d'acidose ou d'hyperhydratation. La surveillance et le traitement du syndrome d'urémie aiguë demandent la mesure quotidienne ou biquotidienne du ionogramme plasmatique, de l'urée et de la créatinine.

Encadré 13.2 Syndrome d'urémie aiguë

Rétention azotée :
- créatininémie ↑↑, urée sanguine ↑↑, uricémie ↑

Hyperkaliémie
Hyperhydratation : intracellulaire, extracellulaire, globale
Acidose métabolique
Hypocalcémie
Hyperphosphorémie
Anémie normocytaire normochrome (tardive, sauf hémorragie ou hémolyse)
Thrombopathie et tendance hémorragique
Hypercoagulabilité et tendance thrombotique
Malnutrition

Cependant, le pronostic vital des IRA reste grave, par évolution de l'affection sous-jacente ou par apparition de complications extrarénales pendant l'hospitalisation.

13.3.1 Rétention azotée

C'est le reflet même de la diminution extrême ou de l'arrêt de la filtration glomérulaire, se traduisant par l'élévation de la créatininémie, de l'urée sanguine et de l'uricémie. Dans l'évolution de l'IRA, le comportement de la créatinine est le suivant :

- à la phase initiale, et pendant toute la durée de réduction extrême du DFG, la production musculaire de créatinine est supérieure à son excrétion : la créatininémie s'élève chaque jour (bilan positif) dans les formes non oliguriques comme oliguriques d'IRA ;
- à la phase d'amélioration, on observe deux périodes : dans le premier temps de l'augmentation du DFG, l'excrétion de créatinine tend à égaler sa production : la créatininémie reste élevée en plateau (bilan nul) ; dans le second temps de l'amélioration du DFG (phase de guérison de l'IRA), l'excrétion de créatinine dépasse la production (bilan négatif) : la créatininémie diminue jusqu'à redevenir normale ou proche de la normale. Enfin, le plateau normal est de nouveau atteint : bilan nul avec créatininémie stable.

Le comportement de l'urée sanguine est proche de celui de la créatininémie ; il dépend cependant en plus du degré de l'oligurie, de l'apport alimentaire en protides, éventuellement de la réabsorption intestinale d'hémorragies. Dans de nombreux cas, les rythmes d'ascension de la créatininémie et de l'urée sanguine sont parallèles : souvent de l'ordre de 70–90 μmol/L/24 h pour la première, de 6–7 mmol/L/24 h pour la seconde. Le rythme est plus élevé dans les formes oliguriques que non oliguriques d'IRA. Le rapport normal urée sanguine/créatininémie, de l'ordre de 50 à 70 est maintenu. Dans certaines circonstances, ce rythme ou ce rapport sont modifiés :

- en cas de rhabdomyolyse aiguë traumatique ou non traumatique, la lyse musculaire entraîne une ascension plus rapide et plus importante de la créatininémie que de l'urée ; le rapport plasmatique urée/créatinine est inférieur à 50 ; une dissociation du même ordre est également observée en cas d'insuffisance hépatocellulaire grave, en raison du déficit de la synthèse hépatique d'urée ;
- à l'opposé, en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle par déshydratation extracellulaire, l'urée sanguine s'élève plus vite que la créatininémie, parce qu'à la réduction modérée du DFG, se surajoute la réabsorption tubulaire maximale d'urée due à l'oligurie. Le rapport plasmatique urée/créatininémie est supérieur à 100.

Cette dissociation n'est pas observée en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle due à (ou favorisée par) la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (qui diminuent le DFG en cas de déshydratation extracellulaire). Dans les états hypercataboliques, la créatininémie et l'urée sanguine augmentent chaque jour considérablement : supérieure à 200 μmol/L et supérieure à 20 mmol/L, respectivement. L'uricémie s'élève parallèlement à la créatininémie, sauf en cas de lyse tumorale d'hémopathies malignes, où l'hyperuricémie est extrême dès la phase initiale de l'IRA (dont elle est en partie ou totalement responsable). Le rôle nocif de la rétention azotée en tant que telle reste incertain. Il est probable que l'élévation de l'urée sanguine favorise le saignement

de la thrombopathie urémique et, à une concentration très élevée (> 60 mmol/L), l'apparition de troubles psychiques à type de torpeur.

13.3.2 Hyperkaliémie

C'est essentiellement la conséquence de l'arrêt de l'excrétion rénale de potassium : elle est plus précoce et marquée dans les formes oliguriques que dans les formes non oliguriques d'IRA. D'autres facteurs que l'oligurie peuvent contribuer à la survenue et à l'aggravation de l'hyperkaliémie dans les IRA, par transfert du potassium cellulaire : acidose métabolique, état hypercatabolique postopératoire ou post-traumatique, rhabdomyolyses, chimiothérapie cytolytique des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale). L'apport de solutés intraveineux contenant du potassium aggrave à l'évidence l'hyperkaliémie des IRA : ils sont formellement contre-indiqués. L'hyperkaliémie est précoce dans les IRA obstructives, la phase oligurique étant souvent précédée d'une phase non oligurique (obstacle incomplet) avec déficit électif de la sécrétion tubulaire de potassium et de l'acidurie (acidose tubulaire de type 4). Les conséquences et le traitement de l'hyperkaliémie sont décrits dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques ». Son traitement relève avant tout de l'épuration extrarénale, impérative quand la kaliémie atteint ou dépasse 7 mmol/L chez un patient oligurique. Dans la suite de l'évolution, l'apport systématique de Kayexalate® contribue efficacement à sa prévention.

13.3.3 Acidose métabolique

Elle est fréquente dans l'IRA, modérée dans la majorité des cas. Deux mécanismes l'expliquent : l'arrêt de l'acidurie en cas d'anurie ou d'oligurie ; la rétention d'acides organiques et minéraux, liée à la réduction extrême du DFG.

L'acidose métabolique est caractérisée par un trou anionique plasmatique augmenté (de l'ordre de 20–25 mEq/L) avec hypochlorémie de l'ordre de 90–95 mmol/L. Dans certaines situations d'IRA, l'acidose métabolique est plus sévère, avec pH inférieur à 7,10 et bicarbonatémie inférieure à 10 mmol/L et peut favoriser une défaillance myocardique, ou aggraver une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique préexistante : acidose lactique des états de choc et de certaines intoxications ; acidose oxalique de l'intoxication par éthylène-glycol ; acidose des insuffisances rénales fonctionnelles par déshydratation des diarrhées avec perte fécale de bicarbonate ; acidocétose diabétique avec insuffisance rénale fonctionnelle ; acidose des IRA obstructives. L'acidose métabolique des IRA parenchymateuses oliguriques est corrigée par l'épuration extrarénale avec dialysat au bicarbonate. Dans les acidoses métaboliques modérées des IRA non oliguriques, le traitement par l'apport de bicarbonate de sodium est controversé ; s'il est institué, la correction de l'acidose doit être prudente, progressive et incomplète (voir le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques).

13.3.4 Anomalies de l'hydratation

Fréquente dans l'IRA constituée oligurique, l'hyperhydratation peut être : purement intracellulaire avec hyponatrémie ; purement extracellulaire avec œdèmes ; globale.

Une hyponatrémie isolée est fréquente, souvent modérée (125–130 mmol/L), le plus souvent sans retentissement clinique, et ne demandant pas de traitement particulier. Elle peut être sévère en cas d'ingestion excessive d'eau, ou, plus souvent, d'apport iatrogène abusif de solutés glucosés, en période postopératoire notamment.

L'hyperhydratation extracellulaire de l'IRA se manifeste par des œdèmes périphériques déclives, souvent associés à des épanchements séreux (pleuraux, péricardiques), et à une hypertension artérielle et à un œdème aigu pulmonaire patent ou radiologiquement menaçant en cas d'hypervolémie.

L'hyperhydratation extracellulaire sévère est surtout fréquente dans les cas suivants : apport abusif de solutés de chlorure ou de bicarbonate de sodium ; néphropathies glomérulaires ou vasculaires aiguës, au cours desquelles une rétention rénale élective de sodium avec œdèmes a préexisté à la phase d'IRA (ce qui n'est pas le cas des situations de nécrose tubulaire aiguë [NTA]).

13.3.5 Hypocalcémie, hyperphosphatémie

Ces deux désordres sont fréquents dans l'IRA. L'hypocalcémie n'est généralement pas présente à la phase initiale de l'IRA : elle apparaît après quelques jours et reste modérée (de l'ordre de 2 mmol/L). Dans son mécanisme interviennent l'hypercalcitoninémie et l'hyperphosphorémie. L'hypocalcémie est cependant précoce dans trois situations :

- les rhabdomyolyses aiguës non traumatiques où l'hypocalcémie est profonde d'emblée par dépôt calcique dans les masses musculaires lésées ; à la phase de guérison des IRA par rhabdomyolyse, la libération du calcium musculaire peut entraîner à l'opposé une hypercalcémie ;
- la pancréatite aiguë hémorragique par dépôt calcique dans les tissus nécrosés ;
- l'intoxication par éthylène-glycol, par formation d'oxalate de calcium insoluble.

L'hyperphosphorémie est constante, présente initialement, corrélée avec la diminution du DFG. Ses conséquences sont incertaines ; elle favorise très probablement l'hypocalcémie.

13.3.6 Anémie

À la phase initiale de l'IRA, il n'y a pas d'anémie, sauf hémorragie ou hémolyse aiguë en relation avec l'affection sous-jacente. Après plusieurs jours, une anémie normocytaire normochrome s'installe, lentement progressive. Son mécanisme est incertain : érythroblastopénie, déficit relatif ou absolu en érythropoïétine, hémolyse exagérée liée à la rétention de toxines urémiques, hémorragies digestives (gastroduodénales) occultes.

13.3.7 Troubles de l'hémostase

Deux types de troubles de l'hémostase peuvent compliquer l'IRA : une tendance au saignement, une tendance à l'hypercoagulabilité.

13.3.7.1 Tendance au saignement : thrombopathie de l'insuffisance rénale aiguë

Le signe en est l'allongement du temps de saignement, mesuré au mieux par la méthode standardisée d'Ivy. L'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes et leur pouvoir procoagulant (phospholipidique) sont diminués. Les mécanismes de la thrombopénie sont incertains. Une production excessive de prostacycline (PGI_2) antiagrégante plaquettaire par l'endothélium vasculaire des sujets urémiques aigus a été observée et a probablement un rôle important dans la thrombopathie, en augmentant l'AMP cyclique intraplaquettaire. L'allongement du temps de saignement a rarement des conséquences cliniques spontanées. Il peut favoriser la survenue d'accidents hémorragiques en cas d'intervention chirurgicale ou de biopsie rénale, surtout s'il existe une hypertension artérielle. Chez plus de la moitié des patients, la perfusion de DDAVP (desmopressine) permet de raccourcir le temps de saignement ou de le ramener à la normale : 0,3 μg/kg (ou 10 μg/m^2 surface corporelle) sont dilués dans 50 mL de soluté physiologique et perfusés en 30 minutes. Chez les patients répondeurs, l'effet est net une heure après la fin de la perfusion et persiste environ quatre à six heures.

L'anémie est un facteur déterminant de l'allongement du temps de saignement et de la thrombopathie de l'urémie chronique, améliorée ou corrigée par les transfusions ou le traitement par érythropoïétine.

13.3.7.2 Tendance thrombotique de l'insuffisance rénale aiguë

Des accidents vasculaires thrombotiques et/ou une coagulation intravasculaire sont la cause de la mort chez environ 10 % des patients atteints d'IRA. Leur pathogénie est multifactorielle, peut-être liée en partie à l'état d'hypercoagulabilité sanguine commun à toutes les situations d'urémie aiguë, avec élévation du facteur VIII et du facteur Willebrand, hyperfibrinogénémie, élévation des inhibiteurs circulants de la fibrinolyse.

13.3.8 Malnutrition, hypercatabolisme

La malnutrition est liée à l'impossibilité de s'alimenter, ou à des nausées ou vomissements. L'hypercatabolisme associé peut aboutir à la destruction de 100 à 200 g de protéines corporelles par jour, avec consécutivement perte de tissu maigre musculaire. Avec l'affection sous-jacente, l'IRA participe à cet état hypercatabolique par la résistance à l'insuline et l'acidose métabolique. L'évaluation de l'état nutritionnel dans l'IRA est difficile ; la perte de poids est souvent masquée par un état d'hyperhydratation latent et ne devient évidente qu'à la phase de guérison (reprise de diurèse) de la néphropathie. L'hypoalbuminémie, bien qu'elle soit multifactorielle, peut être un bon reflet de l'état de nutrition.

13.3.9 État clinique initial et conséquences cliniques et évolutives du syndrome d'urémie aiguë

L'état initial des patients atteints d'IRA est variable. Dans un certain nombre de situations, par exemple certaines NTA d'origine médicamenteuse, il est caractérisé par

l'absence de signes cliniques, l'IRA étant mise en évidence par un dosage systématique de créatininémie ou d'urée sanguine ou par la constatation d'une oligurie : le syndrome humoral et clinique de l'urémie aiguë est prévenu par la mise en route en temps utile de l'épuration extrarénale ou de mesures dites conservatrices (non dialytiques). Dans d'autres situations, un syndrome d'urémie aiguë constitué (troubles hydroélectrolytiques, rétention azotée extrême avec hypercatabolisme, tendance hémorragique marquée) est un facteur aggravant d'une situation déjà menaçante pour la vie en raison de lésions abdominales, d'un état infectieux grave, de désordres hémodynamiques. Le médecin est alors confronté à plusieurs urgences dont il doit déterminer l'ordre de priorité : traitement dialytique du syndrome d'urémie aiguë ; traitement du choc ; traitement de lésions viscérales profondes demandant l'intervention ou la réintervention chirurgicale ; traitement de l'état septique. Tous les intermédiaires existent entre ces deux situations extrêmes. Dans la suite de l'évolution, les méthodes de dialyse prophylactique, parfois des thérapeutiques conservatrices, permettent de prévenir les troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques de l'urémie aiguë, et d'apporter par voie orale ou parentérale les nutriments et les médicaments nécessaires.

13.4 Classification et étude analytique des insuffisances rénale aiguës

La classification des IRA, telle qu'elle est indiquée dans l'Encadré 13.3, est anatomophysiologique : à une même circonstance de survenue peuvent correspondre divers types d'atteinte rénale. C'est notamment le cas des IRA compliquant les états infectieux sévères. L'analyse du syndrome rénal à l'admission du patient, selon les cas, en permet d'emblée le diagnostic ou, dans les situations plus complexes, oriente les investigations.

Encadré 13.3 Classification des insuffisances rénales aiguës

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (prérénale)
Syndrome hépatorénal
Nécrose tubulaire aiguë
Insuffisance rénale aiguë micro-obstructive :

- hyperuricémie ;
- hyperphosphatémie (lyse tumorale aiguë) ;
- médicaments.

Tubulopathie du myélome multiple
Néphrites interstitielles aiguës :

- infectieuses ;
- immunoallergiques (médicamenteuses) ;
- néoplasiques



▷

Néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës :

- glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse ;
- glomérulonéphrites extracapillaires rapidement progressives ;
- vascularites aiguës nécrosantes ;
- syndrome hémolytique et urémique.

Occlusions artérielles aiguës :

- thromboses, embolies des artères rénales ;
- maladie athéro-embolique.

Insuffisance rénale aiguë obstructive (post-rénale) :

- lithiase ;
- cancers pelviens ;
- fibrose rétropéritonéale ;
- rétention vésicale aiguë.

Ci-après seront analysées avec leurs particularités étiologiques et symptomatiques les IRA fonctionnelles, l'IRA du syndrome hépatorénal, les NTA, les IRA micro-obstructives, les néphrites interstitielles aiguës (NIA), les IRA obstructives. Les autres types d'IRA : glomérulaires, vasculaires (artériolocapillaires ou des gros troncs), myélomateuses, sont décrites dans d'autres chapitres de cet ouvrage.

13.4.1 Insuffisances rénales fonctionnelles (prérénales)

L'IRA fonctionnelle est définie par la baisse du DFG due à la survenue d'anomalies hémodynamiques intrarénales sans qu'apparaissent des lésions parenchymateuses anatomiques. Cette IRA est caractérisée par son caractère rapidement réversible (24 à 48 heures) avec la correction de la cause.

13.4.1.1 Circonstances de survenue

Ses principales circonstances de survenue sont résumées dans l'Encadré 13.4. Les plus fréquentes sont les états d'hypotension et/ou d'hypovolémie d'une part, et les situations consécutives à l'administration de certains médicaments réduisant le DFG, d'autre part.

Lors d'une hypotension ou d'une hypovolémie modérée (pression artérielle moyenne rénale variant de 140 à 80 mmHg), le flux plasmatique rénal et le DFG restent constants. C'est le phénomène d'autorégulation rénale qui persiste sur le rein dénervé et sur le rein isolé perfusé. Cette capacité d'adaptation est liée à l'augmentation des résistances de l'artériole efférente et à la vasodilatation de l'artériole afférente. Cette vasodilatation survient en réponse à un réflexe myogénique, au rétrocontrôle négatif tubuloglomérulaire, et à la synthèse locale de prostaglandines vasodilatatrices. Cette capacité de vasodilatation a cependant des limites et lorsque

Encadré 13.4 Circonstances de survenue des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles : tous états d'hypoperfusion rénale

Déshydratation extracellulaire (DEC) d'origine extrarénale ou rénale
États de choc (collapsus circulatoire) :

- hypovolémique (hémorragique, par DEC) ;
- cardiogénique ;
- septicémique.

Syndrome cardiorénal aigu
Syndrome néphrotique avec hypovolémie
Médicaments :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angotensine ;
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- stimulateurs de l'ovulation.

la pression artérielle moyenne devient inférieure à 80 mmHg, le flux plasmatique rénal et le DFG chutent parallèlement à la réduction de la pression artérielle. Cette capacité de vasodilatation et donc d'autorégulation rénale est réduite chez les sujets âgés, athéroscléreux ou diabétiques. La vasoconstriction de l'artériole efférente est secondaire à la stimulation du tonus sympathique et à l'activation du système rénine-angiotensine, systèmes activés précocement en cas d'hypovolémie ou d'hypotension.

Le DFG est donc maintenu grâce à la diminution des résistances de l'artériole afférente et à l'augmentation des résistances de l'artériole efférente. Ce phénomène compensateur est inhibé par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (disparition de la vasoconstriction de l'artériole efférente) ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (inhibition de la vasodilatation de l'artériole afférente par inhibition de la synthèse des prostaglandines).

13.4.1.2 Diagnostic

Le diagnostic de l'IRA fonctionnelle repose, d'une part, sur le contexte clinique avec trois grandes circonstances de survenue – les désordres circulatoires aigus avec hypovolémie absolue ou relative, les défaillances cardiaques et les médicaments entraînant des troubles de l'hémodynamique intrarénale – et, d'autre part, sur l'analyse des urines.

Les signes d'hypovolémie sont : la perte de poids (modérée, 2 à 3 kg chez l'adulte), l'hypotension et la tachycardie en position orthostatique. La volémie est parfois difficile à estimer par l'examen clinique. Il peut par exemple exister, notamment chez les sujets hospitalisés en réanimation, des œdèmes périphériques secondaires à un trouble de la perméabilité capillaire alors que le patient est hypovolémique. Les éléments les

plus fiables pour apprécier la volémie et l'état d'hydratation extracellulaire chez un patient atteint d'IRA sont :

- cliniquement, l'état de la consistance cutanée, la fréquence cardiaque, l'existence d'une hypotension orthostatique (si sa recherche est possible), le poids, trop souvent négligé, dont les variations ont une grande valeur diagnostique ;
- la mesure de la pression veineuse centrale (< 1,5 mmHg en cas d'hypovolémie, sauf insuffisance cardiaque droite) ;
- plus souvent aujourd'hui, l'échographie cardiaque au lit du patient ou l'utilisation d'écho-stéthoscopes qui permettent d'évaluer la pression dans le ventricule droit et d'estimer l'état de réplétion de la veine cave inférieure.

Les résultats de l'analyse des urines diffèrent selon l'origine des pertes hydrosodées. Dans l'IRA fonctionnelle des hypovolémies par perte hydrosodées extrarénales, ou des états de choc circulatoire, et en l'absence de traitement diurétique, il y a oligurie (diurèse inférieure ou égale à 400 mL/24 h). Les fonctions tubulaires étant normales, la réabsorption proximale et distale du sodium est intense. La natriurèse est donc faible (< 20 mmol/L). L'excrétion fractionnelle de sodium (FE_{Na}), calculée par le rapport :

$$(U_{Na}/PNa)/(U_{Créatinine}/P_{Créatinine})\times 100$$

est considérée comme un indice discriminatif, prenant en compte les fonctions glomérulaires et tubulaires. Une valeur inférieure à 1 % évoque une IRA fonctionnelle, tandis qu'une valeur supérieure à 2 % suggère une NTA. Il existe toutefois de nombreuses exceptions : la FE_{Na} est inférieure à 1 % au cours des néphropathies glomérulaires aiguës, au cours des rhabdomyolyses. À l'opposé, quand l'IRA fonctionnelle est due à des pertes hydrosodées rénales, en cas de néphropathie interstitielle avec perte obligatoire de Na, d'insuffisance surrénale et en cas de prise de diurétiques, la FE_{Na} est supérieure à 1 % et la diurèse supérieure à 1 L/24 h.

Au total, au cours des IRA fonctionnelles, lorsqu'il persiste une natriurèse, la mesure de la fraction d'excrétion du sodium n'est pas un indice fiable : on peut alors utiliser la fraction excrétée d'urée, qui se calcule comme celle du sodium :

$$FE_{Urée} = (U_{Urée}/P_{Urée})/(U_{Créat}/P_{Créat})\times 100$$

Une fraction excrétée d'urée basse, inférieure à 35 %, est un bon indicateur d'IRA fonctionnelle.

Le Tableau 13.3 énumère les indices plasmatiques et urinaires qui permettent de distinguer une IRA fonctionnelle d'une NTA.

13.4.1.3 Cas particuliers d'insuffisances rénales aiguës fonctionnelles iatrogènes

13.4.1.3.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils peuvent entraîner une IRA fonctionnelle chez des patients ayant une hypovolémie absolue (quelle que soit la cause) ou une hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique), particulièrement lorsque les AINS sont associés

Tableau 13.3 Indices plasmatiques et urinaires de distinction des insuffisances rénales aiguës (IRA) fonctionnelles et des nécroses tubulaires aiguës

Indice	IRA fonctionnelle	Nécrose tubulaire aiguë
Créatininémie	Peu augmentée	Augmentée
Urée plasmatique/créatininémie (μmol/L)	> 100	< 50
U_{Na+}	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
FE_{Na+}	< 1 %	> 2 %
$FE_{Urée}$	< 35 %	> 40 %
$U_{Na+/K+}$	< 1	> 1
$U/P_{Urée}$	> 10	< 10
$U/P_{Créatinine}$	> 30	< 30
$U/P_{Osmoles}$	> 2	< 2

à des diurétiques. L'insuffisance rénale apparaît deux à cinq jours après le début du traitement par AINS. Dans environ 50 % des cas, il existe une hyperkaliémie plus importante que ne le voudrait la réduction de la filtration glomérulaire, par hypoaldostéronisme hyporéninémique. L'insuffisance rénale régresse spontanément en quelques jours après l'arrêt des AINS. En cas de non-amélioration, il peut s'agir d'une NIA organique secondaire aux AINS.

13.4.1.3.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Ils entraînent une IRA chez les patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale sur rein unique ou chez des patients déshydratés, notamment ceux recevant également des diurétiques. L'insuffisance rénale apparaît dans les premiers jours du traitement. Il peut exister une hyperkaliémie sévère. La créatininémie peut s'élever jusqu'à 600–700 μmol/L, et dans la même proportion que l'urée sanguine avec conservation d'un rapport urée plasmatique/créatinine plasmatique de l'ordre de 50 à 60. L'amélioration de la fonction rénale est rapide après arrêt du traitement.

13.4.1.3.3 Les stimulateurs de l'ovulation

Très rarement l'hyperstimulation ovarienne par gonadotrophines (FSH, hCG, hMG) chez les femmes traitées pour stérilité peut s'accompagner d'un état d'hyperperméabilité capillaire généralisé avec hypoalbuminémie et œdèmes, exsudation intrapéritonéale importante avec ascite, et hypovolémie majeure avec IRA fonctionnelle curable par la perfusion d'albumine.

Plus fréquemment la stimulation ovarienne peut entraîner la présence de nombreux et volumineux follicules ovariens, donnant un aspect « kystique » aux ovaires, certains « kystes » pouvant dépasser 5 cm de diamètre. Le tableau clinique associe : des douleurs abdominales ; une ascite souvent modérée ; un syndrome d'IRA fonctionnelle. Celle-ci est en fait secondaire au « syndrome du compartiment abdominal ». En effet,

lorsque la pression intra-abdominale augmente (dès qu'elle devient supérieure à 10 mmHg), une IRA oligurique s'installe. La pression intra-abdominale peut se mesurer soit directement, soit plus souvent dans la vessie avec le même matériel que celui utilisé pour mesurer la pression veineuse centrale. Dans de rares cas, on peut ponctionner l'ascite, mais le plus souvent le tableau s'améliore spontanément en quelques jours. Un tableau identique avec IRA fonctionnelle oligurique a été décrit après chirurgie abdominale. Le mécanisme retenu est celui d'une compression des gros vaisseaux abdominaux. L'IRA guérit en quelques heures après levée de la compression.

13.4.1.4 Insuffisance rénale fonctionnelle des cardiopathies : le syndrome cardiorénal aigu

Le syndrome cardiorénal aigu est défini par la détérioration de la fonction rénale au cours d'une insuffisance cardiaque aiguë ou de la décompensation aiguë d'une cardiopathie chronique. Il correspond dans la classification actuelle au syndrome cardiorénal de type 1.

13.4.1.4.1 Physiopathologie

La diminution du DFG peut être provoquée par :

- soit la diminution du débit cardiaque et de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), diminution du volume circulant « efficace », entraînant celle du débit sanguin rénal et de la perfusion de l'artériole afférente : c'est l'atteinte prédominante des insuffisances cardiaques à fonction systolique altérée (ou systoliques) ;
- soit la congestion veineuse avec augmentation des pressions veineuse et veinulaire rénales consécutives à celle de la pression veineuse centrale : c'est l'atteinte prédominante des insuffisances cardiaques à fonction systolique préservée (ou dysfonctions diastoliques), fréquentes chez le sujet âgé et/ou hypertendu, caractérisées par l'absence d'abaissement du débit cardiaque et de la FEVG.

Les mécanismes reliant l'augmentation des pressions veineuses rénales et la diminution du DFG sont incomplètement définis, la diminution de la pression de perfusion transrénale et l'augmentation de la pression interstitielle rénale étant probablement en cause. Plusieurs études ont souligné l'importance de la congestion veineuse dans la détérioration de la fonction rénale. Diminution de la FEVG et congestion veineuse peuvent conjointement participer à la réduction du DFG.

Quel que soit le *primum movens* artériel, veineux ou mixte de la réduction du DFG, celle-ci est aggravée par la stimulation des sécrétions de rénine, d'angiotensine, d'arginine-vasopressine (hormone antidiurétique) et d'endothéline qui concourent à la vasoconstriction de l'artériole afférente et à la réduction de la perfusion glomérulaire. La stimulation de la sécrétion d'aldostérone favorise la réabsorption tubulaire de sodium. À ces anomalies fonctionnelles peuvent être associées des lésions anatomiques, reliées à la cause de la cardiopathie, en particulier : lésions microvasculaires de l'hypertension artérielle ; néphropathie diabétique ; emboles de cholestérol après manœuvre endovasculaire ; sténose athéromateuse d'une ou des deux artères rénales. Ces sténoses artérielles rénales sont importantes à détecter parce qu'elles peuvent

avoir un rôle majeur dans la survenue ou l'aggravation de l'insuffisance rénale, et qu'elles peuvent être accessibles à une dilatation endoluminale (voir chapitre « Néphropathies vasculaires »).

13.4.1.4.2 Épidémiologie, syndrome bioclinique

La détérioration de la fonction rénale est présente chez 20 à 30 % des patients en situation d'insuffisance ou de décompensation cardiaque aiguë. Les circonstances étiologiques principales sont l'infarctus du myocarde, les myocardites aiguës, l'hypertension artérielle maligne ou accélérée, la décompensation d'une hypertension pulmonaire ou d'une autre cause de cardiopathie droite chronique. La préexistence d'une insuffisance rénale chronique modérée favorise la survenue du syndrome cardiorénal (*acute on chronic renal failure*), de même qu'un traitement mal conduit par diurétiques, ou par IEC ou ARA II. L'insuffisance rénale est présente d'emblée ou se constitue dans les premiers jours de l'hospitalisation. L'élévation de la créatininémie, vers 150–250 μmol/L chez la plupart des patients, correspond à un abaissement du DFG estimé (eDFG) vers 50–25 mL/min/1,73 m^2. L'élévation de l'urée sanguine peut être proportionnellement plus importante que celle de la créatininémie avec élévation du rapport urée/créatinine supérieure à 100. Une albuminurie faible (microalbuminurie : 5–30 mg/mmol de créatinine) ou modérée, de l'ordre de 30–150 mg/mmol de créatinine lui est associée. Une hyponatrémie modérée (de l'ordre de 125–130 mmol/L), favorisée par la sécrétion accrue d'hormone antidiurétique et par la soif (stimulée par l'angiotensine II), est souvent présente. La pression artérielle est variable, dépendant des conditions de survenue et de la nature de la cardiopathie : très élevée en cas de crise hypertensive ; basse en cas d'épisode hypotensif ou de choc cardiogénique. Les autres signes sont ceux de l'insuffisance cardiaque congestive, en premier lieu les œdèmes témoins de la rétention hydrosodée : la natriurèse, en l'absence de traitement diurétique, est basse, corrélée positivement avec l'index cardiaque, négativement avec la pression capillaire pulmonaire, l'aldostéronémie et l'activité rénine plasmatique. L'excrétion d'eau est corrélée positivement avec la clairance de la créatinine et négativement avec la pression capillaire pulmonaire et la concentration plasmatique d'arginine-vasopressine.

13.4.1.4.3 Traitement

Le traitement des syndromes cardiorénaux est, comme celui des autres types d'insuffisances rénales fonctionnelles, essentiellement étiologique : les thérapeutiques cardiologiques spécifiques ne seront pas envisagées ici. Cependant la présence d'une insuffisance rénale influence la conduite du traitement de l'insuffisance cardiaque.

13.4.1.4.3.1 Traitements à visée déplétive : diurétiques, aquarétiques, ultrafiltration Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) constituent le traitement de base de la décompensation cardiaque aiguë congestive. L'insuffisance rénale diminue leur efficacité, conduisant à augmenter leur posologie et/ou à les administrer par voie intraveineuse ; la posologie utile du furosémide (diurétique le plus utilisé) est le plus souvent supérieure à 100 mg/24 h, et peut atteindre 500–1500 mg/24 h ;

par voie intraveineuse le rythme de perfusion du furosémide doit rester inférieur à 4 mg/min (chez l'adulte) pour éviter les effets indésirables (surdité notamment). La voie veineuse peut permettre d'augmenter la diurèse d'environ 30 % comparativement à la voie orale. En présence d'une résistance au traitement par le diurétique de l'anse, l'introduction dans le traitement d'un diurétique thiazidique est indiquée et est efficace même chez des patients dont le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2. Cette résistance peut être due en partie à l'hypertrophie des cellules des parties distales du tubule rénal et de façon concomitante à l'augmentation de leur capacité de réabsorption du sodium : les thiazidiques contrecarrent ce phénomène par leur action au niveau du tube contourné distal. Le but du traitement diurétique est d'obtenir un débit urinaire d'au moins 2 L/24 h et l'augmentation significative de la natriurèse, une perte de poids de plusieurs kilos et la diminution des signes de surcharge hydrosodée : œdèmes périphériques, épanchements pleuraux, œdème pulmonaire. Un diurétique anti-aldostérone, le plus souvent spirolactone, est également susceptible d'augmenter l'effet diurétique du furosémide ; cependant son utilisation chez l'insuffisant rénal expose à un risque majeur d'hyperkaliémie, la posologie de la spirolactone devant être limitée à 25 mg/24 h et réservée aux patients dont le eDFG est supérieur à 40 mL/min/1,73 m^2 et la créatininémie inférieure à 150 µmol/L, avec surveillance quotidienne de la kaliémie. Les antagonistes de l'hormone antidiurétique (vaptans), non encore commercialisés en 2014 en France, ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques ; ils augmentent la diurèse hydrique, corrigent l'hyponatrémie et renforcent l'efficacité du diurétique de l'anse ; cependant leur effet est rapidement réversible, ils ne modifient pas la mortalité des insuffisants cardiaques.

Si le traitement diurétique est inefficace, l'ultrafiltration extracorporelle peut être indiquée en l'absence d'hypotension. Le rythme souhaitable de la déplétion est de l'ordre de 100–300 mL/h, sur une durée de plusieurs heures ; rythme et durée de l'ultrafiltration sont adaptés en fonction de l'efficacité et de la tolérance hémodynamique individuelle. Cependant un travail récent n'a pas mis en évidence de supériorité, au plan rénal ou cardiaque, de l'ultrafiltration sur un traitement diurétique bien conduit. Dans un service n'ayant pas l'expérience des méthodes de circulation extracorporelle, la dialyse péritonéale (DP) à visée déplétive peut remplacer l'ultrafiltration ; la supériorité de cette mesure sur le traitement diurétique n'a pas non plus été établie.

13.4.1.4.3.2 Autres mesures thérapeutiques

13.4.1.4.3.2.1 Les digitaliques L'indication des digitaliques s'est restreinte dans l'insuffisance cardiaque, à l'exception des troubles du rythme supraventriculaires ; la posologie de la digoxine doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale (0,125 mg/24 h ou par 48 h initialement, à titre indicatif) et sa concentration sérique mesurée à intervalles réguliers.

13.4.1.4.3.2.2 Les bêtabloquants L'utilisation des bêtabloquants est possible en cas de syndrome cardiorénal aigu, en respectant certaines conditions : début du traitement après obtention d'un état hémodynamique stable et à posologie faible, augmentation progressive de la posologie.

13.4.1.4.3.2.3 La perfusion d'amines pressives La perfusion d'amines pressives (noradrénaline, dopamine à posologie > 5 µg/kg/24 h) est administrée en cas d'épisode hypotensif ou de choc cardiogénique. Une anémie, favorisée par l'insuffisance rénale, peut aggraver la cardiopathie, surtout en facilitant la survenue de troubles du rythme ; sa correction, même partielle, peut être bénéfique, si l'on prend soin d'éviter toute surcharge volémique liée à la transfusion sanguine. La correction de l'anémie par les agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine notamment) doit rester prudente dans le contexte de l'insuffisance cardiaque, en évitant que l'hémoglobine dépasse 12 g/dL.
13.4.1.4.3.2.4 Cas particulier des antagonistes du système rénine-angiotensine : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) Alors que le traitement de fond des insuffisances cardiaques à fonction systolique altérée repose sur les IEC ou les ARA II, en présence d'un syndrome cardiorénal aigu chez un patient non encore traité ou dont ce traitement a été interrompu, l'introduction de l'un ou l'autre de ces médicaments doit être retardée jusqu'à l'obtention d'un état hémodynamique (tensionnel, volémique) stable. Une fois ce résultat obtenu, la posologie initiale de l'IEC ou de l'ARA II doit être basse, en tout cas non maximale, et son augmentation progressive, pour éviter l'aggravation de l'insuffisance rénale, parfois la survenue d'une oligoanurie. Si un traitement par IEC ou ARA II est en cours à l'admission du patient, la posologie minimale efficace au plan cardiaque sera recherchée. Le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale est particulièrement élevé en cas de traitement par AINS qui doit être interrompu. À titre d'exemple, la posologie initiale peut être, par 24 heures : 2,5 mg de ramipril ; 75 mg d'irbésartan ; 4 mg de candésartan. Même administrés de cette façon, IEC et ARA II peuvent entraîner une diminution du DFG : il est admis qu'une élévation modérée et stable de la créatininémie, jusqu'à 30 % au-dessus de sa concentration initiale, qui n'a pas de conséquence clinique décelable, est acceptable quand on la confronte au bénéfice fonctionnel cardiaque du traitement.
13.4.1.4.3.2.5 La relaxine recombinante La relaxine recombinante, analogue de l'hormone peptidique secrétée pendant la grossesse, a fait l'objet d'essais cliniques au cours de l'insuffisance cardiaque décompensée, avec un effet favorable sur la fonction rénale, qui reste à confirmer.

13.4.1.4.4 Évolution

L'insuffisance rénale est un marqueur de mauvais pronostic cardiaque et vital. À court terme, les patients ayant un syndrome cardiorénal aigu ont en moyenne, malgré le traitement, une durée d'hospitalisation plus longue, une fréquence de réhospitalisation plus grande et une mortalité plus élevée que les insuffisants cardiaques en l'absence d'insuffisance rénale. L'évolution de l'insuffisance rénale elle-même est variable ; souvent en légère amélioration puis stabilisée après quelques jours de traitement, elle peut chez certains patients s'aggraver pendant l'hospitalisation au point d'imposer un traitement par HD. À plus long terme, l'importance pronostique vitale et fonctionnelle de l'insuffisance rénale est controversée, la plupart des études ayant cependant mis en évidence un effet défavorable.

13.4.2 Syndrome hépatorénal

13.4.2.1 Définition

Le syndrome hépatorénal (SHR) a été redéfini en 2007 par l'International Ascites Club. Il associe l'ensemble des signes suivants :

- cirrhose avec ascite ;
- créatininémie supérieure à 133 µmol/L ;
- absence de diminution de la créatininémie 48 heures après arrêt des diurétiques éventuels et perfusion de 1 g/kg/j d'albumine ;
- absence de signes de choc ;
- absence de traitement néphrotoxique récent ou en cours ;
- absence de néphropathie organique avec : échographie rénale normale ; protéinurie inférieure à 500 mg/j ; absence d'hématurie microscopique.

Deux types de SHR ont été définis :

- le SHR de type 1, avec IRA rapidement progressive, installation d'une défaillance multiviscérale avec fréquemment un facteur précipitant retrouvé (le plus souvent une hémorragie digestive ou une infection) ;
- le SHR de type 2 où l'IRA reste modérée et stable sur plusieurs semaines ou mois.

Dans tous les cas de SHR, l'IRA est fonctionnelle (absence de lésions du parenchyme rénal).

Il est important de souligner que l'apparition d'une telle IRA chez le cirrhotique est un facteur pronostique majeur. Le score dit « MELD » qui régit en France l'attribution des greffons hépatiques accorde beaucoup de points à l'existence d'une IRA. Ces patients sont donc prioritaires pour une transplantation hépatique.

13.4.2.2 Physiopathologie

La physiopathologie de cette IRA fonctionnelle est complexe. Le volume plasmatique n'est pas diminué ; il est au contraire franchement augmenté mais est « captif » d'un système vasculaire splanchnique dilaté conséquence de l'hypertension portale. Cet état est caractérisé par une vasodilatation systémique avec production importante de NO par les vaisseaux splanchniques, responsable d'un *underfilling* (ou « hypovolémie efficace ») de certains autres territoires vasculaires, accompagné d'une vasoconstriction rénale intense. Celle-ci a été démontrée chez l'homme et expérimentalement par des études angiographiques et fonctionnelles. L'activité rénine plasmatique et l'angiotensinémie sont très élevées, sont corrélées inversement avec le DFG, et sont, au moins en partie, responsables de la vasoconstriction rénale. L'aldostéronémie est également très augmentée, par stimulation de sa sécrétion et diminution de son catabolisme hépatique : l'hyperaldostéronisme rend compte, au moins partiellement, de la rétention rénale de sodium (avec natriurèse le plus souvent inférieure à 10 mmol/L ou 24 h). Les concentrations plasmatiques d'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine, AVP), du facteur natriurétique auriculaire et de l'endothéline sont également augmentées.

Une cardiomyopathie cirrhotique plus ou moins aiguë est souvent présente et contribue à la diminution du débit sanguin rénal et du DFG. La Figure 13.1 résume les données physiopathologiques et les niveaux d'intervention possibles.

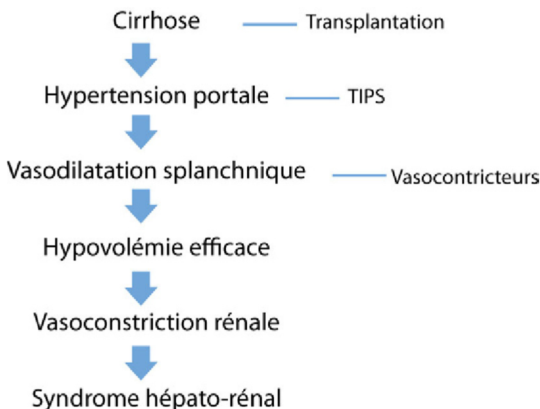


Figure 13.1 Données physiopathologiques et niveaux d'intervention possibles.

13.4.2.3 Traitement et évolution

13.4.2.3.1 Mise au point sur les moyens du traitement

La transplantation hépatique est le meilleur traitement du SHR de type 1.

La pose d'un TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, shunt transjugulaire intrahépatique portosystémique) est indiquée dans certains SHR pour contrôler l'hypertension portale, en créant une anastomose entre la veine porte et une des veines hépatiques. Certaines études ont montré une amélioration de la fonction rénale, une augmentation de la natriurèse et surtout une augmentation de la survie, mais uniquement dans les SHR de type 2.

L'utilisation des vasoconstricteurs est recommandée dans les SHR de type 1. La terlipressine (Glypressine®), analogue de la vasopressine, a l'AMM à la dose de 3–4 mg/j dans les SHR de type 1. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études randomisées (Gluud et al. Hepatology, 2010). Son efficacité sur la mortalité reste cependant faible. L'utilisation de la noradrénaline a été également testée dans plusieurs études randomisées et semble dans certaines de ces études plus efficace que la terlipressine sur l'amélioration de la fonction rénale (Alessandria et al. J Hepatol, 2007).

Des générateurs de dialyse « hépatique et rénale » ont été mis au point (système MARS, système PROMETHEUS). Ils couplent l'épuration extrarénale à un dialysat riche en albumine. Ils n'ont pas fait preuve de bénéfice en termes de survie des patients.

13.4.2.3.2 Résumé des indications thérapeutiques

Au total, il existe des recommandations pour le traitement du SHR de type 1 (EASL 2010) résumées dans l'Encadré 13.5.

En outre, des traitements antibiotiques prolongés, notamment en utilisant des quinolones, en limitant la survenue d'infections d'ascite, auraient un effet préventif sur la survenue du SHR. Des études sont en cours pour clarifier ce point.

Encadré 13.5 Recommandations thérapeutiques pour le syndrome hépatorénal de type 1

Arrêt des diurétiques (A1)
Terlipressine + albumine (A1)
Noradrénaline (B1)
Ponctions d'ascite et perfusion d'albumine (B1)
Transplantation hépatique (A1)
Double transplantation foie + rein si la durée de dialyse dépasse 12 semaines (B1)

13.4.2.3.3 Évolution : le score MELD

Le pronostic vital à court terme du SHR peut être aidé par le calcul du score dit « MELD » (*model for end-stage liver disease*), d'autant plus péjoratif qu'il est élevé.

13.4.3 Nécrose tubulaire aiguë

13.4.3.1 Définition, physiopathologie, modèles expérimentaux

La nécrose tubulaire est la principale lésion observée au cours des IRA de l'adulte. L'abolition soudaine de la fonction excrétrice du rein et les lésions cellulaires des NTA peuvent résulter de différents mécanismes. Ils sont la conséquence d'une agression ischémique et toxique des cellules épithéliales tubulaires. Ces deux mécanismes, l'ischémie et l'injection de substances néphrotoxiques, sont à la base des modèles animaux expérimentaux dans lesquels, comme chez l'homme, l'agression est suivie, après une période d'IRA (oligoanurique ou à diurèse conservée), d'une phase de réparation. La réparation correspond à la régénération des cellules tubulaires et à la guérison de l'IRA.

Les événements biochimiques et moléculaires survenant au cours de ces deux phases ne sont pas encore clairement déterminés. Les méthodes classiques d'étude des NTA expérimentales, comme les microponctions et microperfusions de segments du néphron, ont été enrichies récemment de techniques nouvelles, telles l'analyse biochimique des molécules du métabolisme oxydatif ou du cycle cellulaire, l'immunohistochimie, l'hybridation in situ ou encore l'utilisation de facteurs de croissance recombinants.

13.4.3.1.1 Modèles de nécrose tubulaire aiguë ischémique

Les principaux modèles ischémiques étudiés essentiellement chez le chien et surtout chez le rat sont la pose d'un clamp sur les artères rénales ou la perfusion de noradrénaline dans l'artère rénale. Quel que soit le modèle expérimental, une ischémie de moins de 30 minutes entraîne une insuffisance rénale modérée transitoire, rapidement réversible. Après 30 à 60 minutes d'ischémie, l'insuffisance rénale est sévère mais

réversible en quelques semaines. Au-delà d'une heure d'ischémie, les lésions rénales sont définitives. L'insuffisance rénale évolue systématiquement en quatre phases :

- vasoconstriction avec lésions endothéliale et phénomènes inflammatoires ;
- altération des fonctions tubulaires ;
- lésions ultrastructurales de certains segments du néphron ;
- phase de réparation.

13.4.3.1.1.1 Les phénomènes vasculaires : la vasoconstriction, les modifications du compartiment vasculaire et des cellules endothéliales, la réaction inflammatoire Dans les modèles d'IRA ischémique, à la phase initiale existent une diminution de plus de 50 % du débit sanguin rénal et une augmentation des résistances vasculaires rénales par vasoconstriction des petites artères et artérioles. Si le débit sanguin rénal est restauré rapidement, il n'y aura pas de diminution du DFG. Après quelques heures, même en l'absence de remplissage volémique, le débit sanguin rénal revient spontanément à la normale mais l'insuffisance rénale continue d'évoluer. Des lésions des cellules endothéliales et des fibres musculaires lisses vasculaires sont présentes avec une réponse augmentée aux médiateurs vasoconstricteurs (angiotensine II, endothéline, thromboxane A2, adénosine) et une réponse diminuée aux médiateurs vasodilatateurs (NO, bradykinine).

À la phase constituée d'insuffisance rénale, la chute du DFG reste importante alors que le débit sanguin rénal est redevenu normal ou proche de la normale. On observe :

- une activation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, liée à l'excès de Na^+ non réabsorbé par les cellules tubulaires lésées, et dont la concentration augmente au niveau de la macula densa avec stimulation de la sécrétion de rénine, et d'adénosine qui se fixe sur son récepteur de l'artériole afférente, provoquant une vasoconstriction préglomérulaire intense ;
- une diminution du nombre de vaisseaux dans la médullaire externe (hypothétiquement liée à une réduction du *vascular endothelial growth factor*, VEGF) ;
- des réactions inflammatoires survenant en réponse à ces modifications vasculaires ; des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des cellules NK (*natural killers*) affluent localement et provoquent la prolifération et l'activation des lymphocytes T. Les cellules tubulaires contribuent à cette inflammation locale en sécrétant des cytokines (TNFα, MCP-1, IL1, IL6, IL8) et expriment des récepteurs *Toll-like*, des molécules de costimulation et des composants de la cascade du complément.

Les modifications vasomotrices et endothéliales et les réactions inflammatoires en relation avec les lésions d'ischémie-reperfusion vont avoir pour conséquences une atteinte des cellules tubulaires qui prédominent dans la pars recta.

13.4.3.1.1.2 Les altérations tubulaires Elles sont caractérisées par la rétrodiffusion du fluide tubulaire à travers l'épithélium lésé et par l'obstruction tubulaire. La réabsorption exagérée et la rétrodiffusion du fluide tubulaire ont été observées dans les modèles expérimentaux et chez l'homme. Elles sont corrélées à la réduction importante de la bordure en brosse des tubules proximaux avec élargissement de la lumière tubulaire et parfois dénudation de la membrane basale tubulaire, correspondant au détachement de cellules adjacentes. Jusqu'à 90 % des lumières tubulaires proximales sont obstruées par des débris cellulaires et des cylindres protéiques. La distension

tubulaire est particulièrement apparente dans les néphrons obstrués. Elle pourrait comprimer les capillaires péritubulaires et aggraver ainsi les lésions ischémiques. Le rôle précis de l'hyperpression tubulaire et de la rétrodiffusion dans ces modèles reste mal défini, peut-être à cause de l'hétérogénéité des lésions. Il a en effet été démontré que, dans le modèle expérimental d'occlusion de l'artère rénale chez le rat, tous les néphrons n'ont pas la même sensibilité à l'hypoperfusion (certains néphrons restent normaux) et surtout qu'au sein d'un même néphron les lésions sont hétérogènes : la pars recta (S3) et les cellules épithéliales de la branche large ascendante sont les plus sensibles à l'ischémie.

13.4.3.1.1.3 Les lésions ultrastructurales : détachement des cellules tubulaires Dans les régions du néphron les plus touchées (pars recta et branche large ascendante de l'anse de Henlé), on peut observer une ballonnisation cellulaire et une perte de la bordure en brosse en rapport avec des perturbations des protéines du cytosquelette et notamment de la villine au pôle apical des cellules épithéliales, de même qu'un détachement des cellules tubulaires avec dénudation de la membrane basale. Ces lésions ne sont pas nécessairement secondaires à une nécrose cellulaire. Il a d'ailleurs été montré que les cellules épithéliales éliminées dans l'urine à la phase d'insuffisance rénale étaient viables car capables de proliférer après mise en culture in vitro. Ces résultats suggèrent une altération des mécanismes d'adhésion cellulaire. Ces lésions peuvent être en grande partie prévenues si les transports tubulaires consommant de l'oxygène dans ce segment sont inhibés par l'ouabaïne et le furosémide. Dans les modèles expérimentaux d'ischémie rénale, une baisse rapide de l'adénosine triphosphate (ATP) a été démontrée avec une augmentation concomitante de l'adénosine monophosphate (AMP) et du phosphate inorganique. Il y a alors diminution des transports actifs tubulaires, perte de la régulation du volume cellulaire, acidose, dysfonctionnement mitochondrial et production de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Les principales lésions ultrastructurales décrites au cours des NTA sont résumées dans l'Encadré 13.6. Deux marqueurs sont alors surexprimés : KIM-1, surexprimé au niveau du tubule proximal ; NGAL (*neutrophil gelatinase associated lipodactine*), surexprimé dans les segments distaux du néphron, et qui joue un rôle protecteur dans l'ischémie rénale. KIM-1 et NGAL sont utilisés comme biomarqueurs de l'IRA. De nombreuses études sont en cours pour déterminer leur utilité dans le diagnostic précoce et le pronostic des IRA. Le dosage de NGAL permettrait, en particulier, de faire un diagnostic d'IRA avant toute élévation significative de la créatininémie.

13.4.3.1.1.4 La phase de réparation : mort et résurrection De nombreuses études concernent la phase de guérison de l'IRA. La mort cellulaire peut résulter directement de l'ischémie rénale. Cependant, beaucoup de cellules rénales « meurent » pendant la phase de reperfusion.

Récemment, des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) ont été mis en évidence chez le rat dans un modèle d'ischémie rénale complète et brève de 5, 30 ou 45 minutes, suivie de reperfusion pendant 48 heures. L'apoptose est caractérisée par des modifications morphologiques cellulaires (chromatine en amas), une

Encadré 13.6 Lésions visibles en microscopie électronique au cours des nécroses tubulaires aiguës ischémiques

Mort cellulaire

- Apoptose
  - condensation et augmentation de la densité aux électrons des cellules contenant des agrégats denses d'organelles intracellulaires ;
  - élargissement des mitochondries ;
  - distension des vacuoles et du réticulum endoplasmique ;
  - noyau petit avec de nombreux replis membranaires et condensation périphérique de la chromatine.
- Désintégration cellulaire
  - hypertrophie du cytoplasme, dilatation cellulaire ;
  - rupture de la membrane cellulaire et des organelles cytoplasmiques ;
  - dénudation de la membrane basale tubulaire par détachement et/ou lyse d'une ou plusieurs cellules épithéliales.

Réduction ou disparition de la bordure en brosse des cellules épithéliales proximales
Diminution des invaginations membranaires basolatérales des cellules épithéliales proximales et distales
Hypertrophie des faisceaux de filaments d'actine à la partie basolatérale des cellules épithéliales tubulaires
Augmentation du nombre de cylindres dans tous les segments tubulaires, composés de cellules intactes détachées, de débris de cellules nécrosées, parfois avec des aspects d'apoptose et de matériel protéique

fragmentation de l'ADN et l'activation spécifique de certains gènes. Elle est visible dans les cellules tubulaires dès la 12e heure de reperfusion et augmente jusqu'à la 48e heure. Cette mort cellulaire régulée est donc associée à la reperfusion, notamment après une ischémie rénale brève. Il est maintenant bien établi que la réparation des cellules tubulaires se fait par prolifération et différenciation de cellules tubulaires de voisinage épargnées, et non par une cellule progénitrice extrarénale.

Les facteurs de croissance jouent un rôle dans les processus de réparation qui suivent l'ischémie. L'administration d'*epidermal growth factor* (EGF) ou d'*insulin growth factor* (IGF-1) recombinants augmente la prolifération des cellules tubulaires et accélère la guérison de l'insuffisance rénale induite chez le rat par une ischémie prolongée. Cependant, le rôle de l'EGF est incertain, car si une augmentation de l'expression du récepteur de l'EGF est constatée, il y a une diminution de l'ARN messager du pré-pro-EGF et une diminution de l'excrétion urinaire d'EGF au cours des modèles ischémiques chez le rat. À l'inverse, les cellules tubulaires en voie de multiplication expriment de façon transitoire le récepteur de l'IGF-1 qui joue un rôle autocrine sur la prolifération des cellules épithéliales tubulaires. L'affinité des récepteurs de type A de l'endothéline augmente au cours de la phase de reperfusion ;

l'injection à des rats d'un antagoniste spécifique des récepteurs de type A de l'endothéline, 24 heures après la création d'une ischémie rénale, a permis la guérison de l'insuffisance rénale avec un effet protecteur sur les fonctions tubulaires proximales.

13.4.3.1.2 Modèles de nécrose tubulaire aiguë toxique

Les principaux modèles expérimentaux sont les injections d'aminoglycosides, de mercure ou de cisplatine. Le plus étudié est l'injection d'aminoglycosides, qui sont filtrés par le glomérule, réabsorbés dans le tubule proximal puis sécrétés. Dans la cellule épithéliale, ils se concentrent dans les lysosomes où ils inhibent l'activité des phospholipases. Ils peuvent entraîner une NTA à diurèse conservée à la dose de 2×40 mg/kg/j chez le rat. L'oligoanurie n'est observée que pour de très fortes doses (2×200 mg/kg/j). Il y a une dysfonction tubulaire proximale avec inhibition de la réabsorption de potassium et une diminution précoce de la capacité de concentration des urines (de mécanisme mal compris puisque les lésions prédominent sur le tubule proximal), avant même que le DFG ne diminue ; des troubles similaires sont constatés chez l'homme. Les caractères de la néphrotoxicité du cisplatine sont proches de ceux des aminosides.

13.4.3.1.2.1 Physiopathologie et lésions ultrastructurales Les lésions sont habituellement limitées au tubule proximal et à la pars recta. La plus précoce est l'augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides. Ces anomalies ne sont pas toujours associées à une insuffisance rénale. À un stade de plus, on retrouve les lésions de la bordure en brosse et la nécrose cellulaire qui prédomine dans les segments S1 et S2 du tubule proximal.

Toutes les variables de la filtration glomérulaire semblent touchées : obstruction tubulaire et rétrodiffusion à la phase constituée d'IRA, modifications vasculaires avec inhibition de la synthèse de phospholipase A2 et diminution consécutive de la synthèse de prostaglandines, diminution du coefficient d'ultrafiltration (Kf) secondaire à la formation intrarénale d'angiotensine II. Enfin, des mécanismes immunologiques semblent aussi intervenir (infiltrats interstitiels mononucléés, plus importants chez le rat femelle que le mâle, suggérant un rôle des hormones sexuelles sur les lésions).

13.4.3.1.2.2 Rôle des facteurs de croissance à la phase de réparation En phase de régénération, la prolifération des cellules épithéliales, mesurée par l'incorporation de 5 bromo-2'-dioxyuridine, est maximale sept jours après l'arrêt des aminoglycosides et est associée à une prolifération interstitielle modérée. Dans ce modèle, l'EGF pourrait jouer un rôle dans le processus de réparation. Après injection de chlorure de mercure (6 à 8 mg/kg) chez le rat ou la souris, on observe une nécrose massive des cellules tubulaires proximales (supérieure à 90 %) ; elle est suivie d'une augmentation importante de la synthèse d'ADN par les cellules restantes dans les 24 heures suivant l'injection du toxique, d'une multiplication cellulaire intense (temps de doublement d'environ 14 heures) et d'une repopulation en quelques jours de la membrane basale dénudée. Un travail récent a montré l'efficacité thérapeutique de l'*hepatocyte growth factor* (HGF) dans deux modèles toxiques de NTA chez la souris (injection de chlorure de mercure et injection de cisplatine). L'HGF initialement caractérisé par ses propriétés mitogènes sur les hépatocytes, a de nombreux effets :

régulation de la croissance cellulaire, de la motilité cellulaire, de la morphogenèse. Ses effets s'exercent sur les cellules épithéliales rénales en culture. La concentration d'HGF circulant, mais aussi l'expression de l'ARN messager hépatique et rénal, augmentent après néphrectomie unilatérale. Son effet sur la guérison et/ou la prévention de l'IRA toxique fait envisager que ce facteur de croissance soit dans l'avenir un traitement possible de cette affection.

13.4.3.2 Causes et syndrome clinique des nécroses tubulaires aiguës

Les causes apparaissent dans l'Encadré 13.7. La présentation clinique associe les signes de l'urémie aiguë et ceux de la maladie sous-jacente. Le diagnostic de NTA est souvent facile, le contexte clinique étant évident dans de nombreux cas.

13.4.3.2.1 Nécroses tubulaires aiguës ischémiques des états de choc (hypoperfusion rénale)

Le tableau initial est dominé par l'état de choc quelle que soit sa nature :

- septique, surtout au cours de septicémies à bacilles à Gram négatif ou d'une toxi-infection staphylococcique ;

Encadré 13.7 Principales causes des nécroses tubulaires aiguës

États de choc :

- septique ;
- hypovolémique (hémorragie, déshydratation extracellulaire) ;
- cardiogénique (infarctus du myocarde, arythmies) ;
- postopératoire, post-traumatique.

Hémolyses aiguës intravasculaires :

- accès pernicieux palustre ;
- incompatibilité transfusionnelle ;
- septicémie post-abortum à *C. perfringens* ;
- toxiques hémolysants (chlorates, hydrogène arsenié).
- Myoglobinurie :
- grands écrasements musculaires traumatiques ;
- rhabdomyolyse aiguë non traumatique.

Coagulation intravasculaire disséminée
Produits néphrotoxiques :

- médicaments : aminosides, cisplatine, ciclosporine, rifampicine, amphotéricine B, céphaloridine, foscarnet ;
- produits de contraste radiologiques ;
- toxiques industriels : chlorure de mercure, plomb, tétrachlorure de carbone ;
- bichromates, éthylène-glycol.

Pancréatite aiguë hémorragique

- hypovolémique par hémorragies abondantes, au cours de brûlures étendues, ou par déshydratation extracellulaire des pertes digestives, des occlusions intestinales aiguës, des pancréatites aiguës, des péritonites ;
- cardiaque, au cours d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme, de rupture d'un pilier mitral.

Certains signes sont communs à tous les états de choc : hypotension artérielle, tachycardie, acidose lactique ; l'oligurie est constante (sauf administration injustifiée d'un diurétique). D'autres signes orientent vers l'origine du choc : extrémités froides, cyanose, marbrures dans les chocs hypovolémiques, signes auxquels s'ajoutent un bruit de galop, des râles crépitants, des anomalies électrocardiographiques en cas de choc cardiogénique. En cas de choc septique, il n'y a, en règle générale, ni extrémités froides ni marbrures. Les signes infectieux sont souvent évidents.

Au décours du choc, l'oligoanurie initiale persiste : c'est un trait caractéristique de la NTA constituée, qui l'oppose à l'oligurie de l'IRA fonctionnelle, prérénale, qui régresse en 12 à 36 heures après le rétablissement d'un équilibre hémodynamique normal. En dehors des signes liés à la cause du choc, le tableau clinique est pauvre : asthénie, troubles digestifs (nausées, vomissements), torpeur. La pression artérielle est habituellement normale à ce stade et il n'y a pas d'œdème périphérique. La composition habituelle des urines est indiquée dans le Tableau 13.2. Il peut exister une protéinurie peu abondante, de l'ordre de 0,5–1 g/L. L'échographie rénale montre deux reins de taille normale sans dilatation des cavités pyélocalicielles. Chez la plupart des patients, l'oligoanurie dure de 5 à 25 jours. Le pronostic vital, lié à la cause, reste sévère avec une mortalité atteignant 50 à 60 % des patients.

13.4.3.2.2 Nécroses tubulaires aiguës secondaires à une hémolyse intravasculaire

Elle sont actuellement rares et surviennent dans les situations suivantes : accès pernicieux palustre (*P. falciparum*) ; erreur transfusionnelle (incompatibilité ABO et rhésus, ou plus souvent incompatibilité sur un groupe mineur chez des patients multitransfusés) ; intoxications, soit prise médicamenteuse (quinine et dérivés, sulfamides) en cas de déficit en G-6-PD, soit intoxications aiguës professionnelles ou volontaires par hydrogène arsénié, par chlorates ; courses athlétiques prolongées (marathons) provoquant une hémolyse traumatique avec hémoglobinurie massive (*march hemoglobinuria*) ; septicémie à germe hémolysant (*Clostridium perfringens* dans les situations, désormais historiques, d'avortements provoqués septiques). Un état de coagulation intravasculaire disséminée est souvent associé à l'hémolyse aiguë intravasculaire et a probablement un rôle dans la genèse des lésions de NTA.

13.4.3.2.3 Nécroses tubulaires aiguës par rhabdomyolyse aiguë traumatique ou non traumatique

Les rhabdomyolyses aiguës traumatiques avec NTA ont été décrites par Bywaters à Londres pendant les bombardements de la seconde guerre mondiale : c'est le *crush syndrome* qui se voit encore lors de catastrophes, tels les tremblements de terre. Les

causes les plus fréquentes de rhabdomyolyse sont aujourd'hui non traumatiques, en Europe et aux États-Unis ; ce sont :

- les exercices musculaires très intenses ;
- l'alcoolisme aigu qui peut entraîner une rhabdomyolyse par plusieurs mécanismes : toxicité musculaire directe de l'éthanol, coma avec lésions musculaires au niveau des points de pression, convulsions, hypophosphatémie et hypokaliémie qui sont des facteurs aggravants ;
- les opiacés et la cocaïne (immobilisation et lésions musculaires aux points de pression) ;
- la prise concomitante de ciclosporine et de colchicine ;
- les nécroses musculaires ischémiques (occlusion artérielle ou compression externe) ;
- d'autres causes plus rares :
  - myopathies génétiques, par déficit en myophosphorylase (maladie de McArdle) ou en carnitinepalmityl transférase,
  - myopathies acquises par hypokaliémie, hypophosphatémie, hypothyroïdie sévère, prise de clofibrate,
  - hyperthermie maligne,
  - toxines bactériennes (légionellose),
  - certaines viroses.

La myoglobine libérée du muscle est néphrotoxique expérimentalement lorsque deux conditions lui sont associées : l'existence d'une hypovolémie et l'existence d'une acidose. La myoglobine (comme l'hémoglobine) a alors une cytotoxicité directe sur les cellules tubulaires et forme des cylindres intratubulaires, ces deux mécanismes expliquant la constitution de l'IRA. Le tableau bioclinique de la NTA constituée a quelques particularités (Encadré 13.8). L'oligurie est très fréquente. Les urines sont souvent brunâtres, « porto » par présence de myoglobinurie détectée et dosable par spectrophotométrie ou méthode immunologique ; ce signe est inconstant parce que la myoglobine n'apparaît dans l'urine que pour une myoglobinémie supérieure à 200 mg/L. Il existe d'emblée une hypocalcémie importante (< 1,8 mmol/L) par dépôts de calcium dans les masses musculaires nécrosées, détectables par échographie. Consécutivement à la lyse musculaire, la créatinine-phosphokinase (CPK) est très augmentée, de 5 à 1000 fois la normale ; l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie et

Encadré 13.8 Quelques particularités sémiologiques des nécroses tubulaires aiguës par rhabdomyolyse aiguë non traumatique

Créatininémie relativement plus élevée que l'urée sanguine (par dégradation musculaire excessive)
Hyperuricémie majeure
Hypocalcémie initiale, hypercalcémie à la reprise de la diurèse
Natriurèse inférieure à 20 mmol/L et excrétion fractionnelle du sodium inférieure à 1 %
Créatine-phosphokinase (CPK) augmentée (normale × 5–1000)
Myoglobinurie
L'élévation de la CPK est le seul signe constamment observé

l'hyperuricémie peuvent être particulièrement élevées et l'élévation de la créatininémie peut être dans de nombreux cas disproportionnée à celle de l'urée sanguine avec rapport urée/créatinine nettement inférieur à 50. Les masses musculaires atteintes sont douloureuses et œdématiées Le traitement initial repose sur un remplissage vasculaire vigoureux et l'alcalinisation par apport de bicarbonate de sodium, qui peut être entrepris chez un sujet enseveli sur le lieu même de la catastrophe, avant même son dégagement des décombres. L'épuration extrarénale est indiquée comme dans toute IRA constituée. L'œdème musculaire d'un membre peut entraîner une compression artérielle ou nerveuse : c'est alors l'indication d'une aponévrotomie chirurgicale d'urgence. En l'absence de complications de cet ordre, le pronostic est bon ; il existe souvent une hypercalcémie pendant la phase de reprise de diurèse par libération du calcium des masses musculaires.

13.4.3.2.4 Nécroses tubulaires aiguës de cause médicamenteuse ou toxique

Les IRA associées aux médicaments sont fréquentes. En effet, 25 % des IRA sont acquises à l'hôpital ; 15 à 30 % des patients ayant acquis une IRA en hospitalisation ont reçu des produits de contraste iodés et 10 à 25 % des patients ont été traités par aminosides. En cas d'IRA chez ces patients hospitalisés, il existe une surmortalité, même à distance de l'épisode d'IRA. Les traits communs à ces NTA sont, d'une part, la relation entre l'accident rénal et la dose administrée du médicament, et, d'autre part, l'absence de signes évocateurs de réaction immunoallergique. Cette NTA est habituellement réversible sans séquelles. Elle peut souvent être prévenue : en effet l'agent néphrotoxique n'est souvent pas le seul facteur responsable de l'atteinte rénale favorisée dans la majorité des cas par une déshydratation extracellulaire, une hypovolémie, un bas débit cardiaque, des lésions vasculaires. L'âge supérieur à 60 ans est un facteur favorisant très souvent retrouvé, quel que soit l'agent néphrotoxique en cause. Les principaux produits impliqués sont : les antibiotiques, les produits de contraste radiologiques, les chimiothérapies anticancéreuses, la ciclosporine.

13.4.3.2.4.1 Antibiotiques Les aminosides sont les plus souvent responsables : on estime que 10 à 25 % des traitements par aminosides se compliquent d'une IRA de sévérité variable.

Ces antibiotiques très largement utilisés sont filtrés par le glomérule, réabsorbés au niveau des portions initiales du tubule proximal, puis sécrétés à la fin du tubule proximal. Après trois jours de traitement, on note une accumulation importante des aminosides dans le cortex rénal. L'atteinte rénale est caractérisée : par une polyurie initiale avec défaut de concentration des urines ; un syndrome de Fanconi ; une fuite urinaire de potassium et de magnésium ; une IRA oligurique ou plus souvent non oligurique. Au microscope, les lésions mitochondriales sont précoces. Les facteurs de risque de toxicité des aminosides ont été étudiés : durée du traitement supérieure à sept jours ; hypovolémie ; insuffisance rénale chronique préexistante ; hypokaliémie et déplétion en magnésium ; âge supérieur à 70 ans ; traitements associés comme la ceftazidime, les sels de platine, les produits de contraste iodés.

La prescription en une dose quotidienne avec contrôle des taux résiduels a permis de diminuer la toxicité rénale des aminosides. Enfin, il faut rappeler que la gentamycine

est plus toxique que l'amikacine, elle-même plus néphrotoxique que la tobramycine. La détection de l'IRA implique des dosages réguliers et répétés de créatininémie (par exemple une fois par semaine) chez tout patient ayant un traitement prolongé par aminosides.

13.4.3.2.4.2 Produits de contraste radiographiques, solutés de remplissage vasculaire, immunoglobulines polyvalentes : les états de néphrose osmotique avec insuffisance rénale aiguë

13.4.3.2.4.2.1 Les produits de contraste iodés Les produits de contraste iodés sont de moins en moins souvent impliqués dans la survenue d'une IRA en tant que facteur étiologique isolé (2 à 5 % des IRA sans autre cause ajoutée). Ces solutés osmotiques sont internalisés par pinocytose, entraînent un gonflement et une accumulation de lysosomes dans les cellules tubulaires, un aspect vacuolisé de la cellule épithéliale et une obstruction tubulaire (Figure 13.2).

Les facteurs de risque d'IRA secondaires aux produits de contraste iodé ont été clairement établis (Encadré 13.9). Le myélome multiple et le diabète sucré sont de plus des états qui exposent particulièrement à la toxicité rénale des produits de contraste. Il est devenu exceptionnel de faire un examen avec injection d'un tel produit au cours du myélome, la contre-indication étant bien établie et connue. En cas de nécessité absolue, et en s'assurant d'une hydratation préalable correcte, le diabète n'est plus considéré comme une contre-indication à l'injection de produits de contraste iodés. Certaines études récentes montrent des variations peu importantes et réversibles de la créatininémie après artériographie chez le diabétique correctement hydraté par sérum salé isotonique.

Les examens qui exposent le plus souvent à l'IRA sont la coronarographie, les scanners, notamment cérébraux, l'urographie intraveineuse. L'IRA survient dans les 24 à 72 heures qui suivent l'injection, oligurique ou non oligurique avec en règle

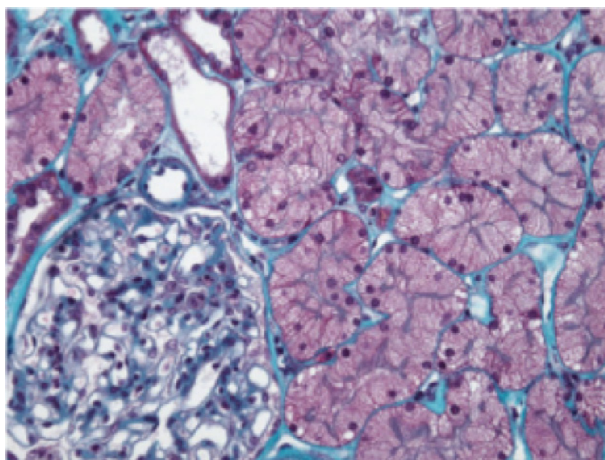


Figure 13.2 Biopsie rénale. Aspect de néphrose osmotique au cours d'une insuffisance rénale aiguë consécutive à l'injection de produits de contraste iodés.

Encadré 13.9 Facteurs favorisant la néphrotoxicité des produits de contraste radiographiques

Déshydratation extracellulaire, hypovolémie
Insuffisance cardiaque
Insuffisance rénale préexistante
Âge supérieur à 60 ans
Posologie élevée du produit de contraste
Traitements concomitants : IEC[1], ARA II[2], diurétiques, AINS[3], aminosides
Affection sous-jacente : diabète ; myélome multiple

[1] Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
[2] Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
[3] Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

une protéinurie minime, pas d'hématurie, pas de leucocyturie ; elle est détectée par les dosages systématiques quotidiens de créatininémie dans les jours suivant l'examen chez les sujets exposés.

La survenue précoce de l'IRA oppose ce diagnostic à celui d'embolies de cristaux de cholestérol qui survient sur le même terrain, mais où l'IRA apparaît trois à quatre semaines après l'artériographie et s'accompagne de signes évocateurs (livedo, orteils bleus, syndrome inflammatoire).

La prévention de la NTA induite par les produits de contraste repose sur l'hydratation correcte avant l'injection. La N-acétyl-cystéine, après deux méta-analyses, n'a pas fait la preuve de son efficacité. Néanmoins, les recommandations KDIGO 2012 énumérées ci-dessous recommandent son utilisation chez les sujets à risque :

- il est préférable d'utiliser des produits de contraste iso- ou hypo-osmolaires chez les patients à risque d'IRA ;
- il est recommandé de réhydrater les patients à haut risque d'IRA par voie veineuse en utilisant du NaCl ou du $NaHCO_3$ isotoniques ;
- il est suggéré d'utiliser la N-acétyl-cystéine associée à une hydratation par voie veineuse chez les patients à haut risque d'IRA.

L'évolution est favorable dans la majorité des cas : la créatininémie est maximale quatre à cinq jours après l'injection du produit de contraste ; la fonction rénale revient ensuite progressivement à la normale ou à son état antérieur en une à deux semaines. Cependant, chez environ 25 % des patients, la fonction rénale reste définitivement altérée, à un degré variable ; c'est le cas notamment chez les diabétiques protéinuriques, certains d'entre eux restant définitivement oliguriques et devant être traités par dialyse itérative.

13.4.3.2.4.2.2 Les solutés de remplissage Les solutés de remplissage vasculaire contenant de l'hydroxyéthylamidon (HES/HEA) et la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes peuvent également être à l'origine d'IRA tubulaires avec aspect de néphrose osmotique semblable à celui décrit ci-dessus ; les facteurs de risque sont les mêmes que pour les produits de contraste.

13.4.3.2.4.3 Chimiothérapie anticancéreuse : le cisplatine Les chimiothérapies anticancéreuses sont aujourd'hui une des causes les plus fréquentes d'IRA. La mieux caractérisée des chimiothérapies anticancéreuses néphrotoxiques, est le cisplatine qui reste très utilisé dans le traitement des tumeurs solides, en particulier des tumeurs pulmonaires. Le risque d'IRA apparaît dès que la posologie est supérieure à 20 g/ m^2. L'hypomagnésémie est un bon signe précurseur d'IRA et apparaît un à deux mois avant la survenue de l'IRA. En cas de co-prescription cisplatine + aminosides, une hypomagnésémie sévère peut durer plusieurs mois. L'IRA est en général associée avec une NTA sévère (Figure 13.3) ; les lésions atteignent surtout le tubule distal et la partie terminale du tubule proximal. La toxicité est corrélée à la dose totale reçue et est aggravée par divers facteurs (les plus importants étant la déshydratation extracellulaire et l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques). Il existe des recommandations internationales pour la prescription de cisplatine : hydratation avant, pendant et après la cure, supplémentation en magnésium ; abstention de traitement par cisplatine chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique ; exclusion d'autres médicaments néphrotoxiques, notamment les aminosides. Dans la majorité des cas, l'IRA est réversible en quelques jours. Chez certains patients cependant, la régression de l'IRA est incomplète avec persistance d'une insuffisance rénale en règle modérée. La biopsie rénale, faite quand les circonstances de survenue de l'IRA laissent un doute sur son origine, met en évidence des lésions de nécrose ou d'atrophie tubulaire persistante accompagnées par une fibrose interstitielle.

13.4.3.2.4.4 Ciclosporine La néphrotoxicité de la ciclosporine peut prendre diverses formes : vasoconstriction corticale avec réduction concomitante du DFG, immédiatement réversible à l'arrêt du traitement ; artériolopathie avec parfois syndrome hémolytique et urémique ; lésions tubulaires et interstitielles, aiguës ou chroniques, posant souvent des problèmes diagnostiques difficiles avec les lésions de rejet de transplant rénal. De plus, chez les greffés rénaux, les lésions de NTA dues à la ciclosporine surviennent le plus souvent dans les jours suivant l'acte opératoire, le diagnostic étant alors difficile avec une NTA d'origine ischémique (liée à la durée de l'ischémie

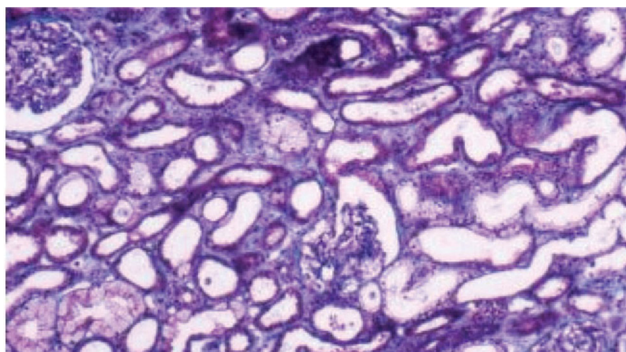


Figure 13.3 Biopsie rénale. Nécrose tubulaire aiguë secondaire à une deuxième cure de cisplatine chez un patient traité pour un adénocarcinome bronchique.

froide) ou par néphrotoxicité d'un autre médicament. Cependant, l'autonomie de lésions rénales dues à la ciclosporine peut être affirmée parce qu'elles sont observées également chez des patients traités pour d'autres affections (psoriasis, uvéite, greffes d'autres organes que le rein), indemnes de toute atteinte rénale et/ou sans facteur de risque néphrotoxique surajouté. Un surdosage médicamenteux est présent dans la plupart de ces cas, avec ciclosporinémie nettement au-delà de la zone thérapeutique (> 250 ng/mL). La biopsie rénale est utile dans de tels cas : elle peut montrer des aspects lésionnels tubulaires évocateurs, mais non spécifiques, de toxicité de la ciclosporine (en particulier un aspect de vacuolisation épithéliale segmentaire) ; surtout la biopsie permet la distinction entre rejet aigu (curable par corticothérapie) et NTA toxique.

13.4.3.2.4.5 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse Ces inhibiteurs, très largement utilisés au cours de l'infection par le VIH (Viread®, Truvada®), inhibent la DNA polymérase gamma et entraînent une déplétion en ADN mitochondial. Ils sont responsables d'une hypophosphatémie, puis d'un syndrome de Fanconi plus ou moins complet, puis d'une NTA touchant préférentiellement les cellules du tube contourné proximal. À l'arrêt du traitement, la réversibilité n'est qu'incomplète et une insuffisance rénale séquellaire est souvent observée.

13.4.4 Insuffisances rénales aiguës micro-obstructives : syndrome de lyse tumorale aiguë, précipitation tubulaire des médicaments

Ces IRA ont en commun la précipitation intratubulaire, occlusive, de cristaux minéraux ou médicamenteux. L'obstacle est microscopique : il n'y a pas de dilatation de la voie excrétrice urinaire, et toute manœuvre urologique instrumentale est contre-indiquée.

13.4.4.1 Syndrome de lyse tumorale aiguë

13.4.4.1.1 Définition

L'IRA est dans ce syndrome secondaire à la libération massive d'acide urique, de phosphates, de xanthine, et survient avant ou, plus souvent, au décours de la chimiothérapie chez un patient atteint de tumeur à renouvellement cellulaire rapide et à masse tumorale élevée. Cette IRA a été décrite initialement chez des patients atteints de lymphome de Burkitt.

13.4.4.1.2 Physiopathologie

Au cours de la lyse tumorale, de nombreux produits de dégradation sont libérés :

- phosphore inorganique ou organique avec hyperphosphorémie souvent importante (> 3 mmol/L) et hyperphosphaturie (majorée par les corticoïdes et parfois par les lésions tubulaires induites par les médicaments cytotoxiques). L'hyperphosphorémie à l'origine d'une augmentation du produit phosphocalcique (> 5,5 $mmol^2/L^2$) avec hypocalcémie profonde entraîne des précipitations, de phosphate de calcium et en particulier une néphrocalcinose aiguë (Figure 13.4), cette dernière étant favorisée par l'hyperphosphaturie ;

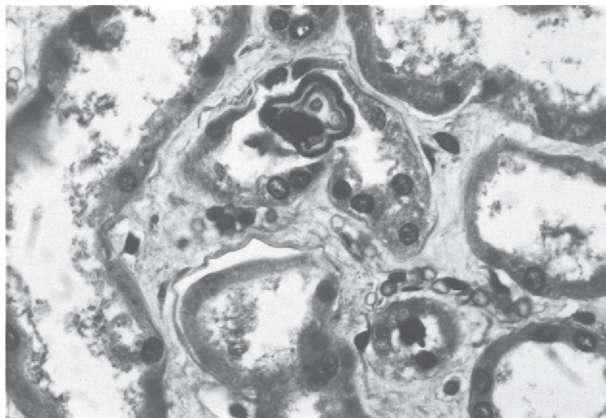


Figure 13.4 Fragment rénal autopsique. Néphrocalcinose au cours d'un syndrome de lyse tumorale post-chimiothérapie pour lymphome avec hyperphosphatémie (7,9 mmol/L) et hypocalcémie (1,43 mmol/L). Dépôt stratifié de calcium dans une lumière tubulaire et lésions de nécrose tubulaire (hématoxyline-éosine >× 130).
Source : British Medical Journal 1979.

- acide urique, hypoxanthine et xanthine provenant du métabolisme de l'adénine et de la guanine. L'hyperuricémie aiguë provoque la formation intratubulaire de cristaux d'urates, favorisée par un pH urinaire acide ;
- potassium libéré en grande quantité du fait de la lyse cellulaire ;
- urée sanguine élevée témoignant de la réduction de la filtration glomérulaire mais aussi du catabolisme protidique ;
- acide lactique dont l'hyperproduction est assurée par une volumineuse tumeur mal vascularisée ;
- LDH massivement libérée par les cellules tumorales, dont la concentration est corrélée à l'activité de la maladie et n'est pas influencée par le DFG.

La précipitation intratubulaire d'acide urique et de phosphate de calcium est le mécanisme principal de survenue de l'IRA. Elle est d'autant plus importante que le patient est déshydraté, qu'il existe une acidose métabolique et que la masse tumorale est élevée.

13.4.4.1.3 Tableau clinique

Les circonstances de survenue de l'IRA sont très évocatrices chez un patient ayant un lymphome de Burkitt (une IRA est présente dans environ 15 % des cas), une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome non hodgkinien de haut grade (B ou T). Dans les autres hémopathies et les tumeurs solides, l'IRA secondaire à une lyse tumorale est très rare. L'IRA peut être consécutive à la lyse spontanée des cellules tumorales ; plus souvent elle survient dans les premiers jours suivant l'institution de la chimiothérapie (parfois simple corticothérapie) ou de la radiothérapie. L'IRA est de sévérité variable : soit peu sévère non oligurique grâce aux mesures préventives du syndrome de lyse, soit oligurique. L'hyperuricémie (> 1200 µmol/L) et l'hyperphosphorémie (> 5 mmol/L) sont plus élevées que ne le voudrait la réduction du

DFG ; leurs concentrations peuvent être extraordinairement élevées : 2000 µmol/L pour l'uricémie, 9 mmol/L pour la phosphorémie. L'hypocalcémie est inférieure à 1,8 mmol/L ; l'hyperkaliémie est souvent sévère et brutale. Le sédiment urinaire est pauvre. Des cristaux d'urate sont mis en évidence dans l'urine.

Le principal diagnostic différentiel avec les autres causes d'IRA, une fois l'obstacle éliminé par l'échographie, est celui d'infiltration du parenchyme rénal par des cellules lymphomateuses ou leucémiques (voir ci-après). En cas de leucémie ou de lymphome, l'infiltration rénale néoplasique est fréquente (30 à 50 % des patients autopsiés), le plus souvent latente, l'insuffisance rénale y étant très rare. Il y a alors deux gros reins hyperéchogènes avec aspect évocateur au scanner rénal. Si le doute persiste entre lyse tumorale et infiltration néoplasique du parenchyme rénal, une biopsie rénale peut être pratiquée en l'absence de troubles de l'hémostase.

13.4.4.1.4 Traitement, évolution, pronostic

Les mesures thérapeutiques préventives sont essentielles, reposant sur :

- l'instauration d'une diurèse abondante (> 2,5 L/24 h) avec alcalinisation des urines pour obtenir un pH urinaire de l'ordre de 7,5 (utilisation de bicarbonate à 14 ‰) ;
- l'administration intramusculaire ou intraveineuse d'un hypo-uricémiant, essentiellement l'urate-oxydase (Uricozyme®) jusqu'à 4000 UI/24 h, ou l'urate-oxidase recombinante (Fasturtec®), relayé par l'allopurinol ;
- le maintien d'un état d'hydratation normal ou son rétablissement en cas de déshydratation.

La chimiothérapie peut alors être commencée, ces mesures permettant souvent de prévenir le syndrome de lyse tumorale. Dès que l'hyperuricémie est contrôlée (en deux à trois jours), l'alcalinisation des urines doit être interrompue afin d'éviter la précipitation de phosphates de calcium. Quand l'insuffisance rénale est constituée, les traitements indiqués ci-dessus peuvent encore être efficaces si le patient n'est pas oligurique ; le furosémide à forte posologie peut être utile dans de tels cas. En cas d'oligurie, l'épuration extrarénale est nécessaire et peut être suivie de la régression de l'IRA dans quelques cas ; cependant, dans l'ensemble, le pronostic est défavorable, dépendant de celui de l'hémopathie.

13.4.4.2 Précipitation intratubulaire de médicaments

Une telle situation peut être observée avec l'acétazolamide (donné dans les glaucomes), l'aciclovir (donné dans les herpès graves), l'adiazine (donné dans les toxoplasmoses), le méthotrexate, l'indinavir. L'IRA est favorisée par la déshydratation extracellulaire. Si la biopsie rénale est faite parce qu'on ne comprend pas la cause ou le mécanisme de l'IRA, on constate la présence de quelques cristaux intratubulaires et celle de la protéine de Tamm-Horsfall dans l'espace urinaire de Bowman, traduisant le reflux de l'urine au-dessus de l'obstacle intraluminal.

13.4.5 Néphrites interstitielles aiguës

Les NIA représentent environ 15 à 20 % des biopsies rénales réalisées dans un contexte d'IRA.

13.4.5.1 Néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses

Les causes médicamenteuses représentent au moins 75 % des NIA. Dans ces situations, un antigène ou un haptène est hydrolysé par la cellule tubulaire et déclenche une réaction immunitaire après présentation au lymphocyte T, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes. Différentes études ont montré chez l'animal que la fibrose pouvait être présente dès le septième jour. L'histologie rénale montre un œdème interstitiel quasi constant, un infiltrat lymphocytaire T surtout CD4 + , mais aussi composé de macrophages, de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes. Cet infiltrat est « agressif » entraînant tubulite et atrophie tubulaire (Figure 13.5). Des granulomes et des lésions de fibrose peuvent être présents. L'étude en immunofluorescence est négative.

Les principaux médicaments responsables de NIA sont cités dans l'Encadré 13.10.

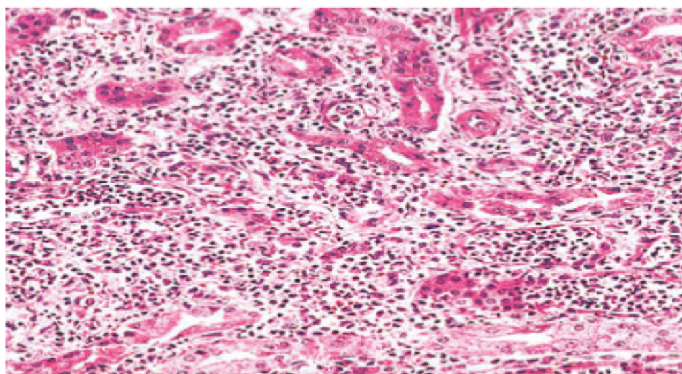


Figure 13.5 Néphrite interstitielle aiguë immunoallergique au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Encadré 13.10 Principaux médicaments responsables de néphrites interstitielles aiguës

Fluindione
Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Aciclovir
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Antiulcéreux : cimétidine, ranitidine, oméprazole
Diurétiques : thiazidiques, furosémide, triamterène
Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne
Traitements immunomodulateurs : interféron, interleukine 2

Les β-lactamines sont les mieux étudiées à cause de la fréquence des NIA sous méticilline par le passé. Cet antibiotique est aujourd'hui peu utilisé mais plusieurs cas ont été rapportés chez des patients sous ampicilline ou céphalosporines. La responsabilité du noyau β-lactame semble certaine car, chez plusieurs patients, deux épisodes de NIA sont survenus après prise de deux β-lactamines différentes.

Les AINS représentent, depuis dix ans environ, la cause la plus fréquente de NIA. L'infiltrat mononucléé est particulièrement abondant. L'IRA peut survenir une semaine à plusieurs mois après le début du traitement, laissant suggérer que l'hypersensibilité n'est pas le seul mécanisme physiopathologique en cause. L'association à un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes (fréquentes après certains AINS comme le fénoprofène) est très évocatrice de la responsabilité des AINS dans la survenue d'une NIA.

Le Tableau 13.4, tiré de grandes études récentes, résume les signes observés dans les NIA.

Le syndrome clinique est proche de celui de la NTA, dont il se distingue par l'absence de facteur déclenchant patent. La biopsie rénale est indispensable au diagnostic.

Le traitement repose sur :

- l'arrêt du médicament en cause ;
- le traitement symptomatique de l'IRA ;
- les stéroïdes, prescrits par la plupart des équipes malgré l'absence d'études randomisées.

Deux études prospectives ont tenté d'analyser la place des corticoïdes dans le traitement : ces études non randomisées ne permettent pas de conclure, mais soulignent que la guérison survient plus rapidement sous stéroïdes et que le risque de garder une insuffisance rénale chronique séquellaire est multiplié par six lorsque les corticoïdes sont débutés plus de sept jours après le diagnostic. Il semble donc probable que la récupération soit plus précoce et de meilleure qualité après traitement par corticoïdes.

Tableau 13.4 Signes des néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses

Signe	**Fréquence (%)**
Insuffisance rénale aiguë (IRA)	100
IRA nécessitant la dialyse	35
Arthralgies	45
Fièvre	36
Éruption cutanée	22
Éosinophilie (> 500/mm^3)	35
Hématurie microscopique	67
Hématurie macroscopique	5
Leucocyturie	85
Protéinurie non néphrotique	93

D'après Clarkson MR et al. Nephrol Dial Transplant 2004 ; González E et al. Kidney Int 2008.

13.4.5.2 Néphrites interstitielles aiguës infectieuses

La physiopathologie de ces NIA infectieuses, de façon générale, reste mal connue. Une hypothèse séduisante est celle de réactivité antigénique croisée entre les agents infectieux et les structures rénales : cela a été démontré pour des antigènes streptococciques et les membranes basales, ou encore pour la protéine de Tamm-Horsfall (située sur la membrane apicale des cellules tubulaires distales) et la paroi bactérienne d'*E. coli*.

Les signes de ces NIA sont la fièvre, un tableau septique variable selon l'agent responsable, une protéinurie de l'ordre de 2–3 g/24 h, une hématurie microscopique dans plus de la moitié des cas, parfois une hématurie macroscopique, une leucocyturie abondante. Il y a le plus souvent oligurie. Il n'y a pas d'hypertension artérielle. La taille des reins mesurée à l'échographie est augmentée. Le scanner rénal et l'IRM ont une bonne valeur diagnostique quand ils mettent en évidence des lésions présuppuratives ou des abcès déjà formés (images identiques à celles de la pyélonéphrite aiguë) (voir chapitre « Pyélonéphrite aiguë »). La biopsie rénale est indiquée, en particulier pour distinguer entre NIA médicamenteuse immunoallergique et NIA infectieuse : dans ce dernier cas l'infiltrat cellulaire est composé majoritairement de polynucléaires neutrophiles.

Le traitement de ces NIA est celui de la cause, associé aux mesures thérapeutiques générales de l'IRA. Le pronostic est, en règle générale, favorable sur le plan rénal et dépend de l'évolution de la maladie infectieuse.

13.4.5.2.1 Pyélonéphrites bactériennes aiguës

L'IRA secondaire à une NIA infectieuse avec infiltration de polynucléaires dans ces circonstances est rare, compliquant les cas avec atteinte bilatérale et obstacle associé, et/ou état septicémique prolongé : des lésions de NTA sont alors le plus souvent associées aux lésions interstitielles.

13.4.5.2.2 Infections systémiques non localisées au parenchyme rénal

L'infiltrat interstitiel peut associer des polynucléaires et des cellules mononucléées. Les agents infectieux les plus souvent incriminés, qui ne sont qu'exceptionnellement retrouvés dans l'urine, sont les suivants : streptocoques et staphylocoques, notamment au cours d'endocardites ; légionnelles, *Brucella*, rickettsies, *E. coli*, *Yersinia*, leptospires, salmonelles, *Campylobacter*.

La leptospirose, due au spirochète ictéro-hémorragique, est rare en France, atteignant les personnes travaillant au contact de l'eau polluée (égoutiers, agriculteurs). Elle associe une IRA par NIA à une atteinte hépatique (ictère sans obstacle sur les voies biliaires, cytolyse) et à des signes hémorragiques dus à une thrombopénie. Le diagnostic repose sur la sérologie, qui devient positive après la première semaine. Le pronostic est favorable chez la plupart des patients.

La tuberculose peut être responsable d'une NIA chez de rares patients, avec granulomes interstitiels, nécrotiques ou non, où des BK peuvent être mis en évidence.

Des virus peuvent être à l'origine d'une NIA : le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, les polyomavirus, le virus de Hantaan (dont la fréquence augmente en Europe et aux États-Unis).

13.4.5.2.3 Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

C'est une cause de NIA de plus en plus souvent reconnue en Europe occidentale. Elle est provoquée par le virus de Hantaan et transmise à l'homme par les rongeurs (mulots). Les signes cliniques sont la fièvre, les myalgies diffuses, les céphalées, les signes hémorragiques (purpura, hémorragies sous-conjonctivales), rarement les infiltrats pulmonaires. Les particularités de la NIA sont l'hématurie macroscopique ou microscopique et une protéinurie souvent supérieure à 3 g/24 h sans syndrome néphrotique. Le diagnostic est sérologique : la persistance prolongée des anticorps antivirus permet le diagnostic rétrospectif. Histologiquement, les lésions sont particulières par la présence d'hémorragies de l'interstitium médullaire. L'évolution est le plus souvent favorable.

Certains parasites sont également impliqués dans la survenue de quelques cas de NIA (*Toxoplasma*, *Shistosoma mekongi*).

13.4.5.3 Néphrites interstitielles aiguës néoplasiques

L'IRA complique surtout l'évolution de leucémies aiguës ou de lymphomes non hodgkiniens connus ; exceptionnellement, l'IRA est révélatrice de l'hémopathie. Les reins sont nettement augmentés de taille à l'échographie. Le scanner met en évidence l'infiltration massive, typique, du parenchyme rénal, avec parfois rupture de la capsule. Si le lymphome est connu, cet aspect est assez caractéristique pour qu'on renonce à la ponction biopsie rénale. Dans quelques cas, la biopsie rénale est indiquée parce qu'un doute persiste entre IRA par infiltration lymphomateuse et IRA d'une autre cause, spécifique de l'hémopathie (néphropathie micro-obstructive d'un syndrome de lyse tumorale, notamment), ou non spécifique (NIA infectieuse ou médicamenteuse immunoallergique). Le tissu interstitiel est presque complètement envahi (« remplacé ») par les cellules malignes, avec destruction tubulaire massive et compression artériolaire (Figure 13.6).

13.4.5.4 Sarcoïdose

Une néphropathie caractérisée par des lésions interstitielles granulomateuses non nécrotiques est l'une des localisations possibles de la sarcoïdose, avec une évolution

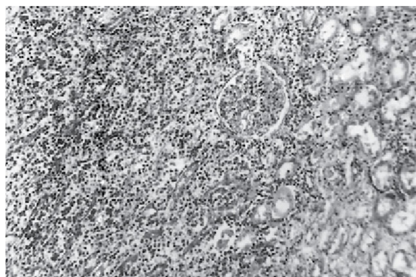


Figure 13.6 Néphrite interstitielle aiguë néoplasique. Infiltration massive du tissu interstitiel par les cellules lymphomateuses qui ont pratiquement « remplacé » le parenchyme normal. Aspect du glomérule proche de la normale.

le plus souvent chronique, lentement progressive (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques ») ; dans quelques cas cependant l'atteinte est d'évolution rapide avec constitution d'un IRA, réversible au moins partiellement sous corticothérapie.

13.4.5.5 Néphrites interstitielles idiopathiques

Dans certains cas (jusqu'à 30 % dans une série récente), aucune cause médicamenteuse, infectieuse ou néoplasique n'est retrouvée à la NIA. Il s'agit souvent de sujets jeunes exempts de maladie systémique. L'infiltrat cellulaire rénal est composé de lymphocytes. La physiopathologie est inconnue. Certains patients ont des anticorps anti-membrane basale tubulaire. Le « TINU syndrome » associe une NIA et une uvéite, et affecte des adolescents et des adultes jeunes. Des granulomes sont souvent présents. Il n'y a ni sarcoïdose, ni tuberculose, ni toxoplasmose, ni syndrome de Sjögren. La physiopathologie est inconnue, mais le pronostic est, en règle générale, favorable après traitement corticoïde.

13.4.6 Insuffisances rénales aiguës obstructives

La fréquence des IRA obstructives semble actuellement en augmentation notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans. L'incidence des obstacles, évaluée rétrospectivement sur 60 000 autopsies, est de 3 %. L'IRA survient en cas d'obstacle bilatéral sur les voies excrétrices, ou unilatéral sur rein unique anatomiquement ou fonctionnellement.

13.4.6.1 Physiopathologie

Le mécanisme essentiel à la phase aiguë d'un obstacle bilatéral est l'augmentation de la pression intratubulaire avec au maximum une égalisation entre pression intratubulaire, d'une part, et pression hydrostatique et oncotique glomérulaire, d'autre part, entraînant un arrêt de la filtration glomérulaire. L'hyperpression intratubulaire n'est cependant pas le seul mécanisme expliquant le maintien de l'insuffisance rénale. Les autres facteurs sont : la diminution du flux plasmatique rénal après une augmentation très transitoire ; la vasoconstriction importante avec une brève période de vasodilatation des artérioles afférentes ; la diminution de synthèse de monoxyde d'azote ; l'infiltration modérée du parenchyme rénal par des cellules mononucléées ; les lésions tubulaires épithéliales avec défaut d'excrétion des ions H^+ et K^+, une diminution d'activité de la Na^+/K^+/ATPase a été démontrée expérimentalement.

13.4.6.2 Signes cliniques

L'IRA obstructive peut être totalement asymptomatique mais elle est plus souvent précédée de signes évocateurs : douleurs lombaires, hématurie macroscopique, dysurie, cystalgie, infection urinaire. La douleur lombaire est surtout franche lorsque l'obstruction a lieu brutalement (lithiase, caillots). Un iléus réflexe peut être associé à la douleur. En cas d'obstacle incomplet précédant l'IRA, des antécédents récents d'épisodes alternés d'oligurie et de polyurie sont évocateurs. L'hyperkaliémie apparaît

précocement par acidose tubulaire de type 4 (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »). L'IRA constituée est le plus souvent, mais non constamment, anurique. Si la diurèse persiste, on note que la protéinurie est absente ; selon la nature de l'obstacle, il existe ou non une hématurie microscopique ou macroscopique. L'examen clinique doit comporter les touchers pelviens à la recherche d'une lésion tumorale.

Le cliché de l'appareil urinaire sans préparation, systématique, peut révéler une lithiase radio-opaque. L'examen diagnostique essentiel est l'échographie rénale (qui doit être pratiquée devant toute IRA). L'échographie met en évidence une dilatation des cavités pyélocalicielles bilatérale (ou unilatérale sur rein unique). La sensibilité et la spécificité de l'échographie en cas d'IRA obstructive sont excellentes, voisines de 95 %. L'absence de dilatation pyélocalicielle échographiquement décelable est possible à la phase initiale de certaines IRA obstructives, comme les fibroses rétropéritonéales (FRP) : la simple visibilité des voies excrétrices en présence d'une anurie évoque un obstacle. D'autres examens radiographiques sont souvent utiles au diagnostic (notamment tomodensitométrie et IRM abdominopelvienne) selon le contexte.

13.4.6.3 Causes principales

Ce sont :

- les cancers de localisation ou d'extension rétropéritonéale, en premier lieu les cancers pelviens qui sont les causes plus fréquentes d'IRA obstructive ;
- les lithiases urinaires ;
- la FRP ;
- les rétentions vésicales aiguës ;
- les complications de la chirurgie pelvienne, urologique ou intrapéritonéale.

Les lithiases (notamment d'acide urique) sont les causes les plus fréquentes chez les sujets de moins de 50 ans. Au-delà de cet âge, ce sont les cancers de vessie (Figure 13.7), les cancers prostatiques et les cancers utérins, en particulier l'envahissement urétéral d'un cancer du col utérin ; moins fréquemment, les cancers digestifs, les métastases rétropéritonéales d'un cancer du sein ou d'un autre cancer, la localisation rétropéritonéale d'un lymphome.

Un tableau particulier est celui des FRP qui peuvent être idiopathiques, liées à l'hypergammaglobulinémie IgG4, ou être secondaires à diverses affections immunologiques, néoplasiques, infectieuses, ou iatrogènes. La FRP peut être à l'origine d'une néphrite interstitielle chronique (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques »), ou se présenter sous forme d'une IRA obstructive anurique, accompagnée d'un syndrome inflammatoire franc ; l'anurie est parfois intermittente (anurie dite « à éclipses »). Dans un petit nombre de cas, des signes de compression veineuse ou artérielle sont associés. Le diagnostic repose sur l'imagerie : échographie, IRM, et surtout scanner qui montre l'étendue de la plaque de fibrose et ses rapports avec les uretères et les gros vaisseaux. L'urétéropyélographie rétrograde (UPR) permet de préciser les anomalies du trajet des uretères ; elle précède la montée des sondes urétérales. À côté de la thérapeutique étiologique (par exemple antinéoplasique), le traitement repose sur la corticothérapie, très souvent efficace au stade précoce de la maladie. Il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement (guidé par des

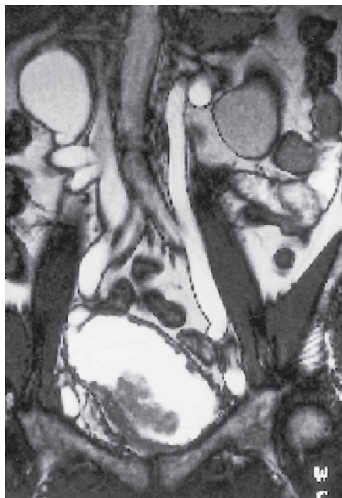


Figure 13.7 Insuffisance rénale aiguë obstructive par envahissement néoplasique (cancer de vessie) des uretères pelviens. IRM rénale sans injection de produit de contraste. Dilatation majeure des deux uretères et des cavités pyélocalicielles des deux reins.

contrôles échographiques, tomodensitométriques et biologiques). Les formes résistantes au traitement médical sont opérées (par urétérolyse) mais les rechutes ou les sténoses urétérales séquellaires sont fréquentes (10 à 50 % des cas).

13.4.6.4 Traitement

C'est la dérivation des urines en urgence, indiquée devant toute IRA obstructive, sous antibiothérapie s'il existe une infection associée. En cas d'obstacle bas situé (adénome ou cancer prostatique, lésion urétrale, vessie neurologique), elle est réalisée par sondage vésical, ou cathétérisme sus-pubien. En cas d'obstacle plus haut situé (tumeur envahissant le trigone, lithiases urétérales, compression urétérale), deux techniques de dérivation sont possibles : la mise en place d'une sonde urétérale, la néphrostomie percutanée, la décision revenant au chirurgien urologue.

La mise en place d'une sonde urétérale (du type sonde en double J, le plus souvent, plus rarement sonde extériorisée) est effectuée après cystoscopie et UPR qui permettent de faire le bilan des lésions. La néphrostomie percutanée est réalisée le plus souvent sous anesthésie locale après repérage échographique des cavités dilatées ; elle peut se compliquer d'accidents hémorragiques : hématurie ou hématome périrénal. En pratique, la montée de sonde urétérale est le traitement de première intention, la néphrostomie percutanée étant réservée aux échecs de cette méthode.

Au cours de la dérivation des voies urinaires, on assiste dans la majorité des cas à une reprise de diurèse abondante (polyurie des levées d'obstacle) nécessitant les apports hydrosodés adéquats pour éviter une déshydratation (qui retarderait la récupération de la fonction rénale), ou à l'opposé l'entretien de la polyurie : le

principe du traitement est le même qu'à la phase de reprise de diurèse des NTA. Une surveillance clinique (état d'hydratation) et biologique (ionogramme plasmatique et urinaire) quotidienne ou biquotidienne est indispensable. La fonction rénale revient à la normale en quelques jours. Il faut enfin rechercher et traiter systématiquement une infection des urines très fréquente initialement ou après la dérivation. Le traitement ultérieur est celui de la cause.

13.5 Traitement de l'IRA, à l'exclusion des traitements à visée étiopathogénique

Les buts du traitement sont :

- de corriger et/ou de prévenir les troubles hydroélectrolytiques et la rétention azotée majeure du syndrome d'urémie aiguë ;
- de corriger ou de prévenir les complications survenant au cours de l'évolution hospitalière de l'IRA.

Certaines mesures thérapeutiques pourraient de plus contribuer au rétablissement d'une diurèse abondante et à la restauration rénale anatomique et fonctionnelle.

13.5.1 Traitement du syndrome d'urémie aiguë

13.5.1.1 Traitement conservateur (non dialytique)

Il est indiqué en cas d'IRA non oligurique, peu catabolique. Il a pour objectif d'obtenir :

- une diurèse de l'ordre de 3 L/24 h ;
- un état hydroélectrolytique normal ;
- des signes de rétention azotée non menaçants avec stabilisation de l'urée sanguine vers 30–40 mmol/L et de la créatininémie vers 600–700 µmol/L.

Chez un nombre important de patients, ce résultat est obtenu par la perfusion intraveineuse de solutés adéquats nécessaires à la compensation des pertes urinaires, et si nécessaire de pertes digestives ou sudorales. À l'opposé, s'il existe une hyperhydratation extracellulaire ou globale, l'injection intraveineuse d'un diurétique de l'anse à forte posologie est indiquée : furosémide 250 à 1500 mg au rythme maximal de 0,06 mg/kg/min (environ 4 mg/min chez l'adulte), ou bumétanide par injection directe de 5 à 10 mg. Le rôle du furosémide à la phase initiale de l'IRA a fait l'objet de plusieurs publications sans consensus clair quant au bénéfice à long terme. Il paraît cependant logique de donner du furosémide à forte dose après s'être assuré d'une hydratation extracellulaire correcte. Si une diurèse abondante est ainsi obtenue puis maintenue, le patient sera moins exposé aux accidents de surcharge et son confort sera supérieur. L'état d'hydratation extracellulaire étant maintenu ou redevenu normal, on est souvent conduit, pour entretenir une diurèse abondante, à poursuivre la prescription du diurétique de l'anse, par voie orale ou parentérale : furosémide 100 à 1000 mg/24 h ou bumétamide 5 à 20 mg/24 h. L'hyperkaliémie, peu fréquente dans

ces formes d'IRA, est facilement prévenue par l'apport quotidien oral de 15 à 30 g de Kayexalate® ; l'acidose métabolique modérée dans ce cas ne nécessite pas de traitement. Si nécessaire, on adjoint à la perfusion de solutés ioniques celle de solutions nutritives (voir ci-dessous), le risque de surcharge hydrosodée étant faible quand la diurèse est abondante.

13.5.1.2 Épuration extrarénale

13.5.1.2.1 Description des méthodes

Actuellement, deux techniques d'épuration extrarénale restent d'actualité dans l'IRA : l'HD intermittente et l'HD continue. La première correspond à des séances d'une durée de quatre à six heures avec un débit du sang du patient relativement élevé. La seconde permet un débit du sang plus lent (et donc moins de chutes de pression artérielle chez les patients ayant une instabilité hémodynamique), ce débit plus lent étant compensé par la durée. Plusieurs études randomisées ont comparé ces deux techniques et abouti à la conclusion suivante : aucune ne permet de diminuer le nombre de décès, la durée de l'IRA ou la durée de l'hospitalisation. Les générateurs de dialyse utilisés pour chacune des techniques sont différents. En pratique, chaque équipe utilise la technique qu'elle maîtrise le mieux. Les auteurs insistent tous sur une « dose » de dialyse suffisante avec un Kt/V supérieur à 1,2 (voir chapitre « Maladie rénale chronique »). Plusieurs études ont aussi comparé différentes membranes de dialyse sans conclure en faveur de tel ou tel type de membrane.

L'intérêt d'une initiation précoce de la dialyse est bien démontré. L'étude de D. Kleinknecht incluant plus de 300 patients a été la première à montrer en 1972 que la mortalité diminuait en cas de dialyse précoce (Figure 13.8).

L'HD intermittente reste la méthode d'EER la plus employée dans l'IRA. L'abord vasculaire est le plus souvent veinoveineux réalisé par un cathéter à double lumière introduit dans la veine fémorale, ou jugulaire droite ou sous-clavière. Chez la plupart des malades, le débit sanguin réglé par la pompe doit être de l'ordre de 250 mL/min. La première séance dure deux à trois heures ; ultérieurement la durée de la séance est

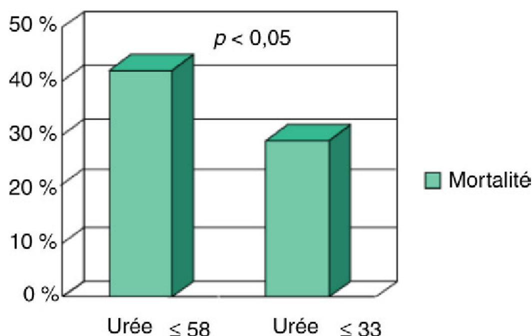


Figure 13.8 Mortalité (%) des patients ayant une insuffisance rénale aiguë selon la concentration moyenne d'urée sanguine (mmol/L) avant hémodialyse.
Données de D. Kleinknecht, 1972, Hôpital Necker, Paris.

de trois à six heures maximum. Ces diverses conditions permettent le plus souvent d'obtenir une bonne tolérance hémodynamique de la séance d'HD. Le risque majeur de l'HD intermittente est en effet l'hypotension ou le collapsus perdialytique qui, outre son danger propre, empêche la poursuite de la séance.

Le choix de l'anticoagulation nécessaire au circuit de dialyse reste matière à débat. La posologie habituelle de l'héparine, dans l'HD intermittente de l'adulte, est de 2000 à 2500 unités d'héparine standard en début de séance (dose de charge) puis de 1000 unités par heure par seringue à débit réglable (au total de l'ordre de 5000 unités d'héparine par séance d'HD). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont efficaces et pourraient réduire le risque hémorragique de l'héparinisation classique ; l'injection d'une seule dose de charge (environ 1 mg/kg pour l'enoxaparine en début d'HD est suffisante). Les héparines ont des effets indésirables parfois graves : thrombopénie induite par l'héparine, caractère systémique de l'anticoagulation. Certains auteurs recommandent dans les situations à risque d'utiliser le citrate qui inhibe l'agrégation plaquettaire et les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation sans risque hémorragique. Les principales complications de l'utilisation du citrate sont l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie qu'il faut surveiller et prévenir.

L'HD continue le plus souvent réalisée par abord veinoveineux consiste en une séance prolongée sur 12 à 24 ou 48 heures, avec un bas débit sanguin de l'ordre de 100–150 mL/min.

La dialyse péritonéale n'est plus utilisée chez l'adulte en France et en Europe.

13.5.1.2.2 Indications de l'épuration extrarénale

13.5.1.2.2.1 Indication de nécessité L'EER est indispensable et urgente quand existent des troubles hydroélectrolytiques ou une rétention azotée majeurs à l'admission en service de soins intensifs : hyperkaliémie supérieure à 7 mmol/L ; acidose métabolique extrême (pH < 7,15, CO_2 total < 8 mmol/L) ; hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème viscéral (surtout pulmonaire) et hypertension artérielle sévère ; urée sanguine supérieure à 60 mmol/L accompagnée de troubles neuropsychiques. Ces anomalies sont observées en cas d'IRA oligoanurique hypercatabolique, et/ou diagnostiquée tardivement. Comme indiqué ci-dessus, la première séance d'HD doit être brève pour éviter des troubles neuropsychiques graves liés à l'épuration trop rapide de l'urée et la correction trop brutale de l'acidose métabolique et de l'hyperosmolalité plasmatique. Des thérapeutiques particulières doivent être entreprises pour corriger en partie une hyperkaliémie et/ou une acidose métabolique immédiatement menaçantes dans l'attente du démarrage effectif de l'HD (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »). En cas de troubles myocardiques dus à l'hyperkaliémie, les mesures destinées à améliorer la conduction intracardiaque sont : l'injection de gluconate de calcium et la perfusion de soluté glucosé + insuline. L'acidose métabolique, même majeure, est améliorée par l'HD, et ne nécessite généralement pas d'apport de soluté bicarbonaté avant sa mise en route.

13.5.1.2.2.2 Indication de principe : épuration extrarénale dite prophylactique En cas d'IRA oligoanurique, la majorité des auteurs s'accordent pour utiliser la méthode d'EER dite prophylactique. Elle consiste à entreprendre ou poursuivre

l'EER de principe, en temps utile, pour éviter : la reproduction des troubles hydroélectrolytiques, l'état d'hydratation et l'ionogramme plasmatique sont maintenus à la normale ; la reproduction d'une rétention azotée trop marquée, en se fixant comme but de maintenir l'urée sanguine inférieure à 30 mmol/L.

L'indication de la méthode prophylactique est certaine en cas d'IRA hypercatabolique où elle s'est accompagnée d'une survie des patients supérieure à celle obtenue en cas d'EER entreprises par nécessité au cours de l'hospitalisation (Figure 13.8). Dans les IRA peu ou modérément cataboliques, la supériorité de la méthode prophylactique n'est pas établie. Elle est cependant recommandable, parce qu'elle permet l'apport entéral ou parentéral des solutés, médicaments ou nutriments nécessaires en évitant par l'ultrafiltration adéquate toute surcharge liquidienne.

13.5.1.2.2.3 Effets nocifs possibles de l'EER Une ultrafiltration trop importante lors des séances d'HD entraîne une déshydratation extracellulaire à l'origine d'un retard de la reprise de diurèse, souvent diagnostiqué tardivement, parfois à l'origine d'investigations étiologiques inutiles. De plus, la survenue d'hypotension lors des séances d'HD peut vraisemblablement contribuer au maintien des lésions tubulaires des NTA, ou au retard de la restauration anatomique et fonctionnelle de l'épithélium.

13.5.1.3 Adaptation de la posologie médicamenteuse

L'existence d'une insuffisance rénale expose aux accidents de toxicité médicamenteuse et conduit à adapter la posologie de nombreux médicaments : avant tout, ceux dont l'élimination est majoritairement rénale, mais également certains autres dont le métabolisme est altéré par l'insuffisance rénale. Des exemples de médicaments dont la posologie doit être réduite sont cités dans l'Encadré 13.11.

Ces médicaments sont cités à titre d'exemples, il est souhaitable de consulter une table de prescription médicamenteuse dans l'insuffisance rénale pour fixer la posologie.

Par ailleurs, l'HD — et les autres méthodes d'EER — épurent efficacement un certain nombre de médicaments, dont la concentration sanguine peut s'abaisser en dessous de la zone thérapeutique (par exemple : antibiotiques, antiépileptiques), imposant l'ajustement de la posologie ; l'administration d'une dose au décours immédiat de la dialyse est souvent nécessaire.

Encadré 13.11 Quelques médicaments dont la posologie doit être réduite dans l'insuffisance rénale aiguë

Aminosides, vancomycine (intervalle ↑ entre chaque dose unitaire)
Autres agents anti-infectieux : bêtalactamines, éthambutol, érythromycine
Aciclovir, pentamidine, amphotéricine B
Morphine
Agents anticancéreux : melphalan, bléomycine, méthotrexate, cyclophosphamide
Digoxine

13.5.1.4 Complications évolutives des insuffisances rénales aiguës : prévention et traitement

Les complications les plus graves survenant au cours des IRA, et la mortalité, sont liées à l'évolution de la maladie sous-jacente, avec atteinte d'autres organes vitaux, réalisant une défaillance polyviscérale. Des scores pronostiques ont été définis pour ce type de situation : leurs implications pratiques restent incertaines.

Certaines complications menaçant le cours évolutif de l'IRA peuvent être efficacement prévenues ou traitées, comme indiqué ci-dessous.

13.5.1.4.1 Dénutrition, catabolisme azoté

Un apport nutritif équilibré et quantitativement suffisant réduit le catabolisme azoté et la fréquence ou la gravité de certaines de ces complications évolutives : hémorragies digestives, épisodes infectieux, retard de cicatrisation postopératoire notamment ; cet effet favorable est mis en évidence dans les cas les plus sévères d'IRA (hypercataboliques, oligoanuriques prolongées). Il est possible que l'apport nutritif ait aussi un effet direct favorable sur la guérison des lésions tubulaires et raccourcisse ainsi la durée de l'IRA. En pratique, on apporte dans ces cas 30 à 40 kcal/kg/j, par voie entérale ou parentérale, avec 0,7 à 1 g/kg/j de protides par voie orale, ou environ 1 g/kg/j d'acides aminés essentiels ou non essentiels par voie parentérale. Le reste de l'apport nutritif — s'il est parentéral — est composé de soluté glucosé à 10 % le plus souvent et de lipides. Comme indiqué ci-dessus, la surcharge volémique que pourrait entraîner cet apport nutritionnel est évitée par l'EER déplétive faite en temps utile.

13.5.1.4.2 Hémorragies digestives

Menaçantes dans les situations de haute gravité, on s'efforce de les prévenir par les inhibiteurs de la pompe à proton. Un pansement gastrique, le sucralfate, peut leur être adjoint, en étant attentif au risque d'hypophosphorémie, qui doit être recherchée systématiquement (par exemple une fois par semaine) et traitée. Le traitement de la thrombopathie de l'urémie aiguë, souvent latente comme dans l'insuffisance rénale chronique (même si le temps de saignement dépasse 20 minutes), est nécessaire en cas de syndrome hémorragique patent ou de risque hémorragique important ; la correction totale ou partielle de l'allongement du temps de saignement est également indiquée juste avant et dans les heures suivant une ponction biopsie rénale ou une intervention chirurgicale. La perfusion de DDAVP (Minirin®) (voir chapitre « Maladie rénale chronique ») et la transfusion de culots globulaires élevant si besoin l'hématocrite vers 30–35 % sont efficaces dans la majorité des cas.

13.5.2 Traitement à la phase de reprise de la diurèse

La phase de guérison des IRA oligoanuriques est annoncée par l'augmentation brutale ou rapidement progressive de la diurèse, avec apparition d'une polyurie de l'ordre de 3 à 4 L/24 h, parfois plus. C'est surtout le fait des NTA et des IRA obstructives. La polyurie, isotonique, correspond à l'excrétion par le rein de la surcharge osmotique et hydrosodée accumulée pendant la période oligoanurique : une perte de poids de

plusieurs kilos est inévitable pendant cette période de retour des fonctions rénales vers la normale. La polyurie régresse spontanément en même temps que s'améliore la fonction rénale. Cette amélioration peut être complète en moins d'une semaine (par exemple en cas de rhabdomyolyse aiguë non traumatique) ; elle peut être lente, étalée sur plusieurs semaines, incomplète avec persistance d'une diminution du DFG vers 50–60 mL/min/1,73 m^2 sc dans d'autres cas, notamment quand la phase oligo-anurique a été prolongée (plus de deux semaines). Le but du traitement pendant cette période est de maintenir, par l'apport de solutés appropriés, un état électrolytique et d'hydratation normal, et non de compenser exactement, volume pour volume, la diurèse. Les deux risques à éviter sont : d'une part, la déshydratation extracellulaire ou globale par pertes urinaires excessives d'eau et de sodium susceptibles de prolonger l'IRA ; d'autre part, l'entretien de la polyurie par l'apport excessif d'eau et d'électrolytes (c'est le cas si on compense exactement la diurèse). En pratique, on détermine le volume et la compensation des solutés à administrer par voie buccale ou intraveineuse en fonction :

- des données de l'examen clinique : variations de poids, œdèmes ou pli cutané, pression artérielle, pression veineuse centrale, et des examens biologiques (protidémie, hématocrite, osmolalité plasmatique, natrémie) ;
- du volume de la diurèse et de l'élimination urinaire de sodium et de potassium.

En règle générale, la thérapeutique adéquate consiste à compenser à moitié ou aux deux tiers les pertes urinaires hydroélectrolytiques des premières 24 ou 48 heures de reprise brusque de la diurèse. Les apports liquidiens oraux et/ou parentéraux sont ensuite adaptés en se guidant sur l'examen clinique et la soif. Dans la plupart des cas, l'EER est inutile à la phase de reprise de diurèse et elle peut être nocive en cas d'ultrafiltration excessive entraînant ou entretenant un état de déshydratation extracellulaire avec hypovolémie.

13.5.3 Pronostic vital des insuffisances rénales aiguës

La mortalité globale des IRA reste très élevée, de l'ordre de 40 à 60 % dans toutes les études ; elle est liée à l'évolution de l'affection sous-jacente et/ou aux complications intercurrentes survenant pendant l'hospitalisation, avec possibilité de défaillance polyviscérale, dans les suites d'un choc septique, en situation postopératoire, chez les patients soumis à une ventilation mécanique ; la mortalité est en revanche beaucoup plus faible, de l'ordre de 10 % ou moins dans les IRA des NTA néphrotoxiques ou consécutives à une rhabdomyolyse non traumatique.

13.5.4 Évolution à long terme de la fonction rénale après nécrose tubulaire aiguë

Dans la majorité des cas, l'insuffisance rénale des NTA est réversible avec retour de la créatininémie à la normale. Des séquelles fonctionnelles mineures latentes, non évolutives, semblent fréquentes avec diminution stable du DFG vers 60–80 mL/min/1,73 m^2. Une insuffisance rénale de gravité variable persiste dans les mois suivant

l'IRA chez 10 à 15 % des patients, principalement chez ceux ayant une maladie rénale chronique préexistante à l'épisode d'IRA, imposant chez certains d'entre eux la continuation du traitement par dialyse. La biopsie rénale peut mettre en évidence dans ce cas des lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique. Les insuffisances rénales sévères par nécrose corticale bilatérale partielle ou totale sont devenues heureusement exceptionnelles.

Remerciements

Nous remercions le Pr Bernard Iung (CHU Bichat, Paris) pour sa relecture critique du paragraphe consacré au syndrome cardiorénal aigu.

Bibliographie

Alessandria C, Ottobremmi A, Debernardi-Venon W et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded pilot study. J Hepatol 2007;47:499-505.

Badr K-F, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. N Engl J Med 1988;319:623–9.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296–3004.

Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol 2012;2:1303–53.

Chittieni H, Miyawakio N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. Am J Nephrol 2007;27:55–62.

Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials of vasoconstrictive drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology 2010;51:576-84.

Gnanaraj JF, von Haehling S, Anker SD, Raj DS, Radhakrishnan J. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. Kidney Int 2013;83:384–91.

Kanfer A, Peraldi M-N. Place actuelle de la biopsie rénale dans l'insuffisance rénale aiguë. Réanimation et médecine d'urgence. Paris: L'Expansion Scientifique Française; 1991. p. 175–83.

Keller F, Giehl M, Frankewitsch T, Zellner D. Pharmacokinetics and drug dosage adjustment to renal impairment. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1516–20.

Kleinknecht D, Pallot J-L. Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë. Nephrologie 1994;15:281–8.

Moulin B, Fillastre J-P, Godin M, Chantrel F. Chimiothérapie anticancéreuse. Prescriptions en présence d'une insuffisance rénale. Nephrologie 1995;16:233–8.

Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010;77:956–61.

Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, etiology, outcomes. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2513–9.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational multicenter study. JAMA 2005;294:813–8.

Maladie rénale chronique

Chronic kidney disease

14

Christian Combe[a], *Olivier Kourilsky*[b, c]
[a]Professeur des universités-praticien hospitalier, chef de service, service de néphrologie-transplantation-dialyse, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France, [b]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France, [c]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris , France
mail : christian.combe@chu-bordeaux.fr, auka@wanadoo.fr

Résumé

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par l'existence d'une anomalie rénale fonctionnelle ou structurelle évoluant depuis plus de trois mois et/ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2 depuis plus de trois mois. La MRC peut conduire à l'insuffisance rénale chronique (IRC), c'est-à-dire une diminution prolongée et définitive des fonctions rénales secondaire à des lésions anatomiques irréversibles du parenchyme rénal. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La MRC est classée en différents stades de 1 à 5, en fonction du DFG, qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Les causes principales de MRC sont les néphropathies diabétiques pour 30 % environ, le diabète de type 2 étant le plus souvent en cause, les néphropathies hypertensives et vasculaires dans 25 % des cas, les néphropathies glomérulaires, héréditaires et interstitielles chroniques qui représentent chacune moins de 10 % ; au moins 20 % des MRC atteignant le stade terminal sont de cause indéterminée. Environ 150 patients par million d'habitants arrivent au terme d'une IRC chaque année en France. L'insuffisance rénale est malheureusement encore trop souvent découverte à un stade avancé. Ses conséquences viscérales sont alors multiples et compromettent le pronostic après mise en route des thérapeutiques substitutives. À partir d'un certain degré de destruction néphronique, quelle qu'en soit la cause, l'IRC a tendance à évoluer spontanément vers le stade terminal. De nombreux facteurs de progression ont été mis en évidence tant au plan clinique qu'expérimental. Ceci souligne l'importance d'un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale, de l'identification de la néphropathie responsable et de la prévention de ses complications viscérales. Le contrôle de l'hypertension artérielle est un élément particulièrement important du ralentissement de la progression de l'IRC. La transplantation rénale lorsqu'elle est possible est la meilleure technique de suppléance de la fonction rénale, permettant par rapport aux techniques de dialyse une meilleure survie, avec une meilleure qualité de vie, pour un coût moindre. Elle doit donc être privilégiée de principe, en la réalisant au mieux de manière préemptive, c'est-à-dire sans période de dialyse préalable. La transplantation rénale est réalisée en très grande majorité (plus de 90 %) à partir de reins issus de donneurs en état de mort cérébrale : le nombre de reins prélevables est limité, entre autres du fait de la diminution des accidents de la route. Actuellement, beaucoup de reins sont issus de personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral, donc plutôt âgées. Les résultats de la transplantation de reins issus de donneurs vivants sont meilleurs, il est souhaitable que ce mode de transplantation soit développé en France, comme il l'est déjà

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00014-6

dans d'autres pays comme la Norvège où il représente 80 % des transplantations rénales. L'épuration extrarénale permet d'offrir aux patients (y compris âgés) de multiples possibilités : hémodialyse en centre, en unité d'autodialyse ou à domicile, dialyse péritonéale continue ambulatoire ou automatisée. Ces différentes méthodes doivent être considérées comme complémentaires, chaque patient pouvant être traité par l'une ou l'autre méthode à un certain moment de sa vie. L'épuration extrarénale permet la survie prolongée des patients, certains patients étant hémodialysés depuis plusieurs décennies, avec comme corollaire certaines pathologies spécifiques liées à la MRC évoluée et à ses traitements.

Mots clés : Maladie rénale chronique ; Diminution du débit de filtration glomérulaire ; Lésions rénales ; Diabète ; Hypertension ; Dialyse ; Transplantation

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined as structural or functional renal abnormalities, and/or reduced glomerular filtration rate ([GFR] < 60 mL/min/1.73 m^2), present for more than 3 months. CKD may be complicated by chronic kidney failure (CKF), i.e. permanent loss of renal functions secondary to irreversible anatomical lesions of renal parenchyma, which is three times more frequent in males than in females. Different stages (1 to 5) of CKD have been defined according to the value of GFR. Chief causes of CKD are diabetic nephropathy, about 30% of the cases, mainly due to type 2 diabetes; hypertensive and vascular nephropathies, about 25% of cases; glomerular nephropathies, chronic interstitial nephropathies and hereditary nephropathies, about 25% of the cases. Each year, end-stage kidney disease (ESKD) affects about 150 patients per million people in France. Too often, CKF is detected lately, when multiple visceral manifestations are already present, which worsen patients' prognosis once renal replacement therapy (RRT) has been undertaken. At some degree of parenchymal destruction, whatever its cause, CKF tends to progress spontaneously to ESKD. Many factors of aggravation have been disclosed, from both clinical and experimental data. Obtaining an early diagnosis of CKF and of underlying nephropathy is required to prevent visceral complications. Controlling arterial hypertension is of prime importance in order to slow the progression of CKF. Renal transplantation appears as the best RRT, allowing longer survival and better life quality than dialysis techniques, with improved cost-effectiveness. Thus, renal transplantation should be the preferred RRT, at best pre-emptively, i.e. without a previous period of dialysis therapy. In the vast majority (more than 90%) of cases, transplantation is performed with kidneys obtained from persons in state of brain death, whose number is limited (partly due to the diminished number of road accidents) and a growing proportion of kidneys are harvested from elderly persons dying of stroke. Renal transplantation from living donors give better outcome, and development of this type of transplantation in France as in other European countries (e.g. Norway) is hoped. Numerous methods of dialysis therapy can now be offered to ESKD patients, including elderly persons: hemodialysis in nephrology units, "autodialysis" in specialized centers or at home, chronic ambulatory or automated (cycling) peritoneal dialysis. These methods should be considered as complementary, with the possibility to use one of them or another at different phases of the disease. Dialysis therapies are able to allow prolonged survival of the patients, some of them being hemodialysed for several decades, with as a consequence current development of diseases specifically related to protracted CKD and its treatments.

Keywords: Chronic kidney disease; Reduced glomerular filtration rate; Permanent kidney lesions; Diabetes; Hypertension; Renal replacement therapy; Dialysis; Transplantation

14.1 Définitions

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par l'existence :

- d'une anomalie rénale fonctionnelle ou structurelle évoluant depuis plus de trois mois (il peut s'agir d'une anomalie morphologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative », d'une anomalie histologique ou encore d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale) ;
- et/ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2 depuis plus de trois mois.

Parmi les anomalies structurelles, on peut citer les kystes rénaux multiples de la polykystose rénale, ou les anomalies des voies urinaires. Les anomalies de la composition de l'urine sont la présence d'une protéinurie ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution progressive du DFG en dessous de 60 mL/min/1,73 m^2 sc.

Le DFG diminue à la suite d'une réduction néphronique due à des lésions glomérulaires, interstitielles ou vasculaires :

- le DFG est rarement mesuré par la clairance d'un indicateur injecté en intraveineux et éliminé par filtration glomérulaire, sans réabsorption ou sécrétion tubulaires, ni métabolisation : l'inuline est le traceur de référence, l'iohexol est utilisable plus simplement, les traceurs radioactifs comme l'EDTA-Cr^{51} ou le DTPA-Tc^{99} sont utilisés dans des contextes particuliers (patients ayant des morphologies extrêmes, recherche clinique) ;
- la clairance de la créatinine calculée à partir d'une mesure plasmatique et du recueil des urines sur 24 heures ou une période plus courte n'est plus recommandée : le recueil des urines est source d'erreur, et la créatinine peut être sécrétée en cas de débit urinaire insuffisant (< 1 mL/min), entraînant une surestimation du DFG ;
- en pratique le DFG est estimé (DFGe) à partir de formules basées sur la créatininémie. Elles reposent toutes sur le principe que l'excrétion urinaire de créatinine est une constante chez un sujet donné, dépendant de sa masse musculaire. La créatininémie se stabilise à un niveau dépendant de l'équilibre entre la production musculaire et l'excrétion rénale de la créatinine. Toutes les formules peuvent être mises en défaut, notamment si la production de créatinine est difficile à estimer (patients obèses ou dénutris, patients âgés de plus de 70 ans) ; elles ne sont pas utilisables si le DFG n'est pas stable, comme dans l'insuffisance rénale aiguë.

14.1.1 *Formules permettant d'évaluer le DFG*

14.1.1.1 La formule de Cockcroft et Gault

La formule la plus ancienne est celle de Cockcroft et Gault :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge années}) \times \text{poids kg}}{\text{créatininémie}\,(\mu\text{mol/L})}\,[\times 1,23(\text{H})]\;[\times 1,04(\text{F})]$$

La formule de Cockcroft et Gault évalue la clairance de la créatinine, et non le DFG, elle n'est pas indexée à la surface corporelle. Son utilisation n'est plus

recommandée : elle surestime la fonction rénale des sujets obèses, elle sous-estime celle des patients âgés. Elle est inexacte pour les patients dénutris, ceux présentant des troubles de l'hydratation extracellulaire. Néanmoins, il est nécessaire de la connaître car la plupart des recommandations d'adaptation de posologie des médicaments lui font référence, notamment le dictionnaire Vidal® en France.

14.1.1.2 La formule MDRD

La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée estime directement le DFG indexé sur la surface corporelle, mais demande l'utilisation d'un moyen de calcul électronique ou d'une réglette dédiée :

$$\text{DFG mL/min/1,73 m}^2 = 175 \times (\text{créatininémie en mg/dL})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times \text{k}$$

Si créatininémie en mmol/L, diviser la créatininémie par 88,4.

Si créatininémie en mg/L, diviser la créatininémie par 10.

k : une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur k vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation en France.

La valeur de la constante est de 175 si la créatininémie a été mesurée en référence à un standard international dit IDMS, correspondant à une mesure enzymatique de la créatininémie. Si la créatininémie a été mesurée par une méthode colorimétrique, sans référence IDMS, la valeur de la constante est de 186.

Le coefficient k exprime le fait que les patients afro-américains ont en règle générale une masse musculaire, et donc une production de créatinine, plus importante que les patients d'origine européenne.

La formule MDRD a été établie à partir de données recueillies chez des patients ayant des MRC avancées. Ceci explique le fait qu'elle ait tendance à sous-estimer le DFGe à des stades précoces de MRC ; elle est par contre précise pour des stades avancés de MRC.

14.1.1.3 La formule CKD-EPI

La formule CKD-EPI est recommandée par la Haute Autorité de Santé en France :

$$\text{DFG mL/min/1,73 m}^2 = 141 \times \min(\text{Scr/K},1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr/K},1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times 1,018 \text{ (si ♀)} \times 1,159 \text{ (race noire)}$$

Avec Scr : créatinine sérique ; K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes ; α : –0,329 pour les femmes et –0,411 pour les hommes ; min indique le minimum de Scr/K ou 1 ; max indique le maximum de Scr/K ou 1.

Cette formule ne peut être utilisée qu'avec des techniques de dosage de la créatinine traçables à l'IDMS, Jaffé ou enzymatique. Elle est plus précise et moins biaisée que la formule MDRD, notamment à des stades précoces de la MRC.

14.1.2 Stades de la maladie rénale chronique

Les stades de la MRC sont définis en fonction du DFGe, évalué par la formule CKD-EPI ou MDRD (Tableau 14.1).

Tableau 14.1 Stades de la maladie rénale chronique

Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m^2)
1	Maladie rénale chronique[a] avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique[a] avec insuffisance rénale légère	60–89
3A	Insuffisance rénale modérée	45–59
3B	Insuffisance rénale modérée	30–44
4	Insuffisance rénale sévère	15–29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

[a] Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

Le stade 3 a été divisé en stades 3A et 3B, du fait de son hétérogénéité : ainsi, une personne qui donne son rein perd la moitié de son capital fonctionnel rénal et est donc en stade 3A, sans aucune conséquence clinique particulière. Une personne ayant un DFGe de 31 mL/min/1,73 m^2 est très proche du stade 4, avec des conséquences importantes de cette amputation fonctionnelle rénale : ces deux exemples justifient la division du stade 3 en deux sous-stades A et B.

Pour un patient, être au stade 5 d'insuffisance rénale terminale ne signifie pas nécessairement que la dialyse doive être débutée. Attention à l'amalgame « MRC stade 5 = dialyse » que commettent souvent médecins et patients.

Pour un malade dialysé, on parle de stade 5D. Pour un malade transplanté rénal, le stade est suivi de la lettre T.

L'intérêt de cette classification en stades est qu'à chaque stade correspond une prise en charge spécifique, détaillée plus loin.

14.2 Épidémiologie et causes

14.2.1 Épidémiologie

14.2.1.1 France

En France, le rapport du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) est établi annuellement par l'Agence de la biomédecine, il procure des données quasi exhaustives sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)

traitée, il ne renseigne donc pas sur les patients qui décèdent sans être traités, par exemple certains patients très âgés.

L'incidence de l'IRCT est, en 2012, de 154 patients par million d'habitant (pmp), sa prévalence est de 1127 pmp, soit 73 491 patients, dont 55,8 % sont traités par dialyse et 44,2 % sont transplantés. Parmi les patients incidents, la proportion de greffes préemptives (c'est-à-dire sans dialyser auparavant) ne représente que 3,4 %, la dialyse péritonéale 6,6 % ; la majorité des patients sont traités par hémodialyse.

Les patients atteignant le stade de l'IRCT sont âgés de 67,2 ± 16,3 ans, la médiane étant de 70,2 ans ; au fil des ans, l'âge d'atteinte de l'IRCT a augmenté régulièrement, du fait de différents facteurs, dont l'augmentation de la longévité, la diminution de la mortalité cardiovasculaire précoce et l'extension des indications de dialyse. La Figure 14.1 montre clairement que l'IRCT est plus fréquente avec l'âge, les taux atteints chez les patients de plus de 75 ans étant de presque dix fois la moyenne de la population générale.

L'IRCT atteint deux fois plus souvent les hommes que les femmes : en France, les hommes représentent 63,5 % des patients incidents, les femmes 36,5 %, avec une prévalence de 1406 pmp pour les hommes et 864 pmp pour les femmes.

Il existe une hétérogénité nette entre les régions de France métropolitaine pour l'incidence de l'IRCT, les taux les plus bas étant en Midi-Pyrénées, Franche-Comté et Bourgogne, et les plus élevés dans le Nord-Est et en Île-de-France. Dans les départements d'outre-mer, l'incidence va de 1,6 fois celle de la métropole (Guadeloupe, Guyane et Martinique), à 2,5 fois pour l'île de la Réunion.

14.2.1.2 Disparités entre pays

Comme indiqué plus haut, les données du registre REIN ne renseignent que sur l'IRCT traitée et pas sur l'IRCT globale. Des différences importantes existent entre

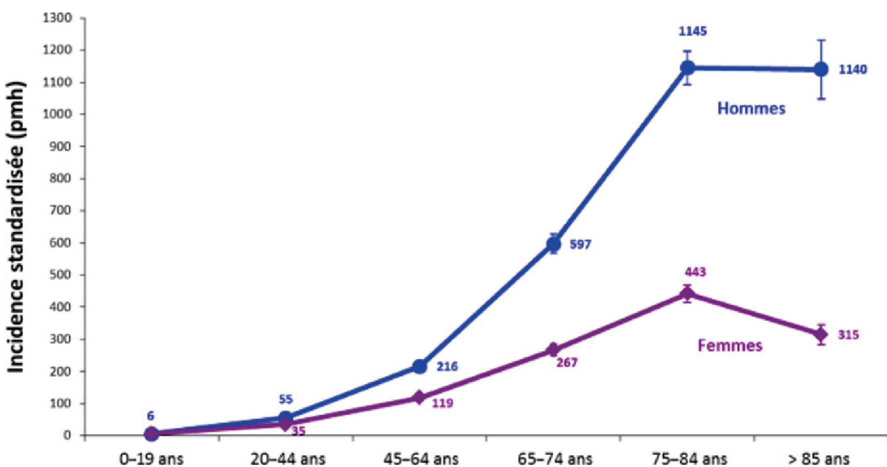


Figure 14.1 Incidence de l'insuffisance rénale terminale par âge et par sexe, pour l'ensemble des 25 régions du registre REIN (par million d'habitants).
Figure extraite du rapport REIN 2012.

les pays, y compris à niveau économique comparable. Ainsi, le Royaume-Uni et la France ont des populations générales équivalentes de respectivement 63 millions d'habitants (en 2011) et 66 millions (en 2014), avec des niveaux économiques identiques, le produit intérieur brut par habitant étant de 25 500 € environ. Pour autant, l'épidémiologie de l'IRCT traitée est très différente, avec une incidence annuelle en 2012 de 108 pmp, soit 6891 patients, et une prévalence de 861 pmp, soit 54 824 patients traités au Royaume-Uni. L'incidence et la prévalence de l'IRCT traitée sont donc respectivement de 42,6 % et 30,9 % plus importantes en France qu'au Royaume-Uni. De multiples facteurs peuvent expliquer ces différences, leur analyse dépasse les buts de cet ouvrage, mais des choix économiques et de société ont une part majeure.

Dans les pays à économie moins développée, la prise en charge de l'IRCT représente une difficulté majeure, compte tenu du coût des traitements, notamment de la dialyse. Le développement d'un programme de transplantation rénale nécessite une infrastructure sanitaire très complexe, elle n'est pas réalisée dans de très nombreux pays.

Dans le monde, l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète, ainsi que de l'hypertension artérielle, contribue à l'augmentation d'incidence de l'IRCT. Les États-Unis et Taiwan sont les pays où cette incidence est la plus élevée.

14.2.1.3 Causes d'IRCT

Les néphropathies responsables d'IRCT d'après le rapport REIN 2012 sont détaillées dans le Tableau 14.2.

Chez l'enfant, la fréquence des uropathies malformatives ou des néphropathies héréditaires est plus élevée. Chez le sujet âgé, les néphropathies diabétiques et hypertensives deviennent une cause prépondérante d'insuffisance rénale terminale et la proportion des insuffisances rénales de cause indéterminée augmente. Le fait que la néphropathie reste indéterminée est souvent lié à la prise en charge tardive des patients en IRCT : ainsi, devant des petits reins, il est impossible d'identifier la néphropathie parenchymateuse en cause, la biopsie rénale (dangereuse et inutile) ne montrant que de la fibrose non spécifique. Cette absence de diagnostic peut priver certains patients d'un traitement efficace de la néphropathie responsable. Elle est tout à fait préjudiciable chez les patients susceptibles d'être transplantés, le risque de récidive de la néphropathie initiale ne pouvant être prédit, alors que l'âge limite

Tableau 14.2 Fréquence des causes d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez les patients incidents en France en 2012

Hypertension	25,1 %
Néphropathie diabétique	21,5 %
Glomérulopathies	10,7 %
Polykystose rénale dominante	5,8 %
Néphropathies interstitielles	4,3 %
Néphropathies vasculaires	1,1 %
Autres causes identifiées d'IRCT	15,4 %
Cause inconnue	16,1 %

de la transplantation recule régulièrement. Ceci souligne l'importance de dépister et d'explorer précocement les néphropathies pour en faire le diagnostic précis.

L'épidémiologie de l'IRC s'est modifiée au cours des 40 dernières années. Ainsi, certaines glomérulopathies telles que les glomérulopathies membranoprolifératives sont devenues exceptionnelles. Les néphropathies interstitielles secondaires à des uropathies malformatives sont moins fréquentes grâce à une meilleure détection, notamment chez l'enfant. En revanche, la maladie de Berger représente à elle seule environ 35 % des néphropathies glomérulaires, et la fréquence des néphropathies diabétiques et hypertensives augmente. Plus de 20 % des insuffisances rénales terminales sont secondaires à un diabète, cette proportion augmente régulièrement (elle dépasse 50 % en Alsace et aux États-Unis).

14.3 Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'une MRC sont très diverses. La MRC peut être découverte dans le cadre de la recherche d'une atteinte rénale chez un sujet à risque, notamment les patients ayant :

- diabète ;
- obésité (IMC > 30 kg/m^2) ;
- hypertension artérielle traitée ou non ;
- âge supérieur à 60 ans ;
- maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- insuffisance cardiaque ;
- maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde…) ;
- affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
- antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'IRCT ;
- antécédents de néphropathie aiguë ;
- exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure) ;
- traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques en particulier anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés, chimiothérapie, radiothérapie, etc.).

Il peut s'agir d'une néphropathie connue et identifiée. C'est au cours de la surveillance biologique régulière que l'on constate une altération progressive de la fonction rénale. Cette éventualité est fréquente notamment chez les diabétiques, ou les patients ayant une hypertension artérielle.

Dans d'autres cas, la néphropathie est inconnue, elle peut être découverte à un stade évolué :

- lors d'un examen systématique ;
- à la suite de signes suggérant d'emblée une néphropathie : œdèmes, protéinurie, hématurie ;
- à l'occasion de manifestations viscérales ou endocriniennes de l'urémie chronique. Encore faut-il penser à rechercher une insuffisance rénale devant des symptômes aussi divers qu'une hypertension artérielle, une anémie, des troubles digestifs, voire une ostéoporose ;
- enfin, le diagnostic peut être fait au stade terminal chez un patient se plaignant d'asthénie, de dyspnée, de nausées ou de vomissements. Cette situation devrait être évitée, mais elle est fréquente, puisqu'environ 30 % des patients atteignant le stade d'IRC nécessitant un traitement de suppléance n'ont jamais consulté un néphrologue auparavant.

14.4 Conséquences de la diminution des capacités fonctionnelles rénales

Lorsque la masse de tissu rénal fonctionnel diminue, quel qu'en soit le mécanisme, néphropathie glomérulaire, polykystose rénale, néphrectomie partielle pour cancer, etc., des mécanismes d'adaptation fonctionnelle sont mis en route par les néphrons sains restants. La notion de néphron sain restant est capitale : elle suppose que les fonctions rénales sont assurées par les néphrons épargnés par le processus pathologique qui a conduit à la réduction néphronique. Ainsi, un glomérule sans tube ne peut assurer aucune fonction, il en est de même pour un hypothétique tube sans glomérule ; le même raisonnement s'applique aux structures vasculaires. Le capital de néphrons sains restants est évalué en pratique par le DFG.

Les néphrons sains restants adaptent leur fonctionnement pour maintenir les capacités d'excrétion du rein et l'homéostasie jusqu'à un stade avancé de l'insuffisance rénale, dans certaines limites. Le débit sanguin et la filtration glomérulaire augmentent dans les glomérules restants, et la charge osmotique élevée dans ces néphrons est responsable d'une polyurie. Des adaptations fonctionnelles tubulaires se produisent en réponse à cette charge accrue. Pour certaines substances, c'est la diminution de la réabsorption tubulaire ou l'augmentation de la sécrétion tubulaire qui permet le maintien de leur élimination. Dans d'autres cas, l'élimination de la substance considérée est préservée au prix d'une augmentation de son taux plasmatique.

14.4.1 Toxines urémiques

Le syndrome urémique est caractérisé par la rétention de différentes molécules qui sont normalement excrétées par les reins : les molécules qui interagissent de manière négative avec des fonctions biologiques sont appelées « toxines urémiques ». De nombreux types de molécules répondent à cette définition, elles représentent un champ de recherche important en néphrologie, justifiant qu'un groupe d'étude européen consacre son activité à ce domaine (http ://www.uremic-toxins.org/).

14.4.1.1 Déchets azotés

Différents métabolites sont produits du fait du catabolisme musculaire et protéique, leur concentration augmente avec la diminution du DFG, ils sont regroupés sous le terme de « déchets azotés ».

14.4.1.1.1 Créatinine

La production quotidienne de créatinine, dépendante de la masse musculaire, reste constante pour un sujet donné, et son élimination est maintenue chez l'insuffisant rénal par l'augmentation de son taux plasmatique, qui constitue donc un élément essentiel pour apprécier le degré d'IRC. La créatinine est normalement éliminée uniquement par filtration glomérulaire, mais une sécrétion tubulaire non négligeable s'ajoute à la filtration glomérulaire en cas d'IRC ; la clairance de la créatinine

surestime le DFG en cas d'IRC avancée. C'est entre autres pour cette raison qu'il n'est pas recommandé d'utiliser la clairance de la créatinine pour évaluer la fonction rénale, mais des équations qui estiment le DFG, et prennent en compte la sécrétion tubulaire de la créatinine.

14.4.1.1.2 Urée

Le taux d'urée sanguine s'élève également en cas d'IRC. Ce taux est influencé par la filtration glomérulaire, ainsi que par l'apport protidique, le catabolisme azoté, l'état d'hydratation. Le dosage de l'urée sanguine est donc moins fiable que celui de la créatinine pour apprécier le degré d'altération de la fonction rénale, mais le dosage simultané de l'urée et de la créatinine est très précieux pour apprécier un hypercatabolisme azoté ou un facteur fonctionnel éventuel au cours d'une insuffisance rénale. En effet, en cas d'hypovolémie efficace, l'urée est réabsorbée dans les segments proximaux du néphron, au contraire de la créatinine, la concentration de l'urée dans le plasma est donc plus élevée que celle de la créatinine. Bien que le terme de « syndrome urémique » soit très largement utilisé, entre autres pour des raisons historiques, l'urée ayant été la première molécule dont l'augmentation de la concentration ait été documentée au cours de la MRC, il n'a jamais été démontré formellement que l'urée soit toxique par elle-même.

14.4.1.1.3 Acide urique

L'élévation de l'acide urique plasmatique est proportionnellement moins importante que la réduction de la filtration glomérulaire, par suite de diverses adaptations tubulaires et d'une augmentation de l'uricolyse intestinale. La survenue d'une goutte secondaire à l'IRC est assez rare, elle doit faire rechercher une néphropathie associée à la goutte. Il est possible que l'élévation chronique de l'uricémie contribue à la progression de la MRC, des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement hypo-uricémiant dans la néphroprotection. À ce jour, l'intérêt de traiter l'augmentation de l'uricémie en dehors de crises de goutte avérées n'est pas démontré.

14.4.1.2 Autres métabolites

De nombreuses autres molécules correspondent à la définition de toxines urémiques, elles sont issues ou non du catabolisme des protéines. Ces toxines sont très variées, elles peuvent être liées ou non aux protéines (un aspect très important quant aux possibilités d'élimination par l'hémodialyse), elles contribuent à la physiopathologie du syndrome urémique détaillé ci-dessous. Parmi les toxines urémiques, on peut citer des molécules comme l'indoxyl-sulfate, l'acide guanidino-acétique, la méthylguanidine, l'homocystéine, des molécules d'un poids moléculaire plus élevé comme les produits de glycation avancée (AGE – *advanced glycation end-products*), des cytokines et hormones peptidiques comme la leptine, le *tumor necrosis factor*-α (TNF-α). Pour un grand nombre de ces composés, une toxicité vasculaire a été démontrée dans des travaux expérimentaux et cliniques, justifiant la recherche d'approches thérapeutiques antagonisant leurs effets délétères.

14.4.2 Eau et électrolytes

14.4.2.1 Eau

Quand l'IRC progresse, le volume urinaire est en règle générale normal, voire augmenté : la diurèse osmotique est associée à une diminution globale de la réabsorption tubulaire de l'eau dans les néphrons restants. Dans des conditions standard, l'homéostasie de l'eau est en règle générale maintenue jusqu'à des stades très avancés de la MRC, des anomalies franches apparaissant pour des DFG très bas, inférieurs à 5–7 mL/min/1,73 m^2. La sensation de soif n'est pas altérée par l'IRC, la régulation de la prise d'eau permet le maintien d'un bilan normal. Cependant, à un stade avancé de l'insuffisance rénale, une surcharge hydrique risque de dépasser les capacités de dilution du rein et d'entraîner une hyperhydratation avec hyponatrémie. De même, une réduction trop importante des apports hydriques peut entraîner une déshydratation.

14.4.2.2 Sodium

L'adaptation de l'excrétion urinaire du sodium est le plus souvent remarquablement conservée au cours de l'IRC. La diminution de la réabsorption tubulaire permet le maintien de l'excrétion du sodium malgré la diminution de la charge filtrée. L'excrétion fractionnelle de sodium, (clairance de sodium/clairance de la créatinine) est de 0,5 à 1 % pour un DFG normal de 100 mL/min/1,73 m^2. Lorsque le DFG diminue, l'excrétion fractionnelle du sodium augmente de manière proportionnelle : pour un DFG de 10 mL/min/1,73 m^2, une excrétion fractionnelle de 5 à 10 % (soit dix fois plus que pour un DFG normal) permet le maintien d'un bilan normal du sodium. Comme pour l'eau, la normalité du bilan du sodium n'est assurée que dans des conditions standard, les capacités d'adaptation pouvant être mises en défaut dans des conditions inhabituelles, par exemple défaut d'élimination d'un apport important et brutal de sodium (fruits de mer par exemple), ou difficultés à réabsorber le sodium en cas de perte extrarénale importante (diarrhée aiguë par exemple). Une restriction sodée modérée (4 à 6 g de sel par jour) est souvent justifiée au cours de l'IRC, notamment du fait de l'hypertension artérielle ; une restriction sévère (moins de 2 g de sel par jour) est rarement nécessaire, sauf en cas de syndrome œdémateux.

14.4.2.3 Potassium

L'excrétion fractionnelle du potassium est augmentée dans l'IRC, notamment par hyperaldostéronisme avec augmentation de la sécrétion tubulaire au niveau des tubes collecteurs. L'hyperkaliémie sévère est exceptionnelle avant un stade très avancé de l'IRC, en dehors de circonstances bien particulières : apport important de potassium, notamment par le régime alimentaire (fruits, chocolat, sels de régime à base de potassium), prescription de diurétiques antikaliurétiques ou d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, acidose, hypoaldostéronisme hyporéninémique. Les résines échangeuses d'ion du type Kayexalate® ou Resikali® n'ont pas fait la preuve de leur intérêt dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique de la MRC, leur utilisation est à éviter autant que possible, d'autant qu'elles peuvent entraîner des complications digestives sévères.

14.4.2.4 Calcium et phosphate

L'hypocalcémie est fréquente en cas d'IRC et l'augmentation de la réabsorption fractionnelle du calcium entraîne une hypocalciurie. Différents facteurs contribuent à la baisse de la calcémie, notamment la baisse des apports en calcium élément spontanée ou du fait de régimes trop restrictifs, et la diminution de l'absorption intestinale du fait d'une carence en vitamine D. L'hyperparathyroïdie secondaire à l'IRC est un des mécanismes mis en jeu pour maintenir la calcémie.

La diminution de l'élimination rénale du phosphate au cours de la MRC est précoce. La parathormone et une hormone d'origine osseuse, le FGF-23 (*fibroblast growth factor* 23), ont un effet de diminution de la réabsorption tubulaire du phosphate qui permet à des stades peu avancés d'IRC de maintenir la phosphatémie normale. Avec la progression de l'IRC, la phosphatémie augmente, elle est un facteur majeur de la formation des calcifications vasculaires observées chez l'IRC.

14.4.2.5 Équilibre acide-base

L'élimination des ions H^+ est perturbée au cours de l'IRC. L'ammoniogenèse et l'excrétion urinaire d'ammonium NH_4^+ sont réduites par suite de la diminution de la masse tubulaire, malgré une augmentation de la production d'ammoniac par néphron restant. Le pH urinaire reste inférieur à 6 et l'excrétion urinaire d'acidité titrable demeure normale, ce qui indique que l'acidité titrable rapportée au DFG est augmentée. De plus, en raison de la réduction du DFG, des acides minéraux et organiques sont retrouvés dans le plasma (voir la section « Acidose métabolique »). Une acidose métabolique modérée est donc très fréquente au cours de l'IRC. Les bicarbonates sont en général modérément abaissés en dehors de certaines néphropathies avec atteinte tubulaire prédominante. En effet, les ions H^+ en excès sont neutralisés par des tampons tissulaires, en particulier osseux, ce qui contribue à l'augmentation de la phosphatémie. Il est très vraisemblable que l'acidose métabolique de l'IRC, même modérée, contribue à la progression de la maladie.

14.5 Conséquences viscérales de la MRC

14.5.1 Anémie

L'anémie est fréquente chez les patients ayant une MRC, elle est proportionnelle au degré de celle-ci. Son installation est très progressive ; elle est de ce fait relativement bien tolérée malgré des taux pouvant être très bas, largement inférieurs à 8 g/100 mL d'hémoglobine ou moins chez l'insuffisant rénal avancé. Elle joue un rôle important dans l'altération de l'état général des insuffisants rénaux. Elle entraîne en effet une asthénie chronique, une dyspnée d'effort, une hypertrophie ventriculaire gauche, parfois des manifestations coronariennes ou vasculaires périphériques, notamment chez les sujets âgés. L'anémie et la rétention de certains pigments confèrent aux insuffisants rénaux chroniques un teint particulier, pâle et légèrement jaunâtre, qui est caractéristique pour un observateur expérimenté.

L'anémie est le plus souvent normochrome, normocytaire, non régénérative. Les marqueurs ferriques sont normaux sauf en cas de spoliation sanguine associée. Cette dernière situation est assez fréquente et il faut y penser chaque fois que l'anémie paraît plus marquée que ne le voudrait le degré de l'insuffisance rénale. L'anémie de la MRC est essentiellement due à une insuffisance de production médullaire par suite d'un défaut d'érythropoïétine. Le rein est en effet le site principal de la production de cette hormone, indispensable à la maturation de la lignée érythroïde. L'importance de ce mécanisme a été confirmée par l'efficacité remarquable de l'érythropoïétine recombinante. Une diminution de la durée de vie des hématies intervient également dans la genèse de l'anémie de la MRC. Elle est due à diverses toxines urémiques circulantes (hormone parathyroïdienne, méthylguanidine), entraînant vraisemblablement des modifications structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire. Un certain nombre de ces substances pourraient également perturber l'érythropoïèse. L'intervention de ces facteurs plasmatiques est confirmée par l'amélioration de l'anémie fréquemment observée après quelques mois d'hémodialyse itérative.

L'anémie peut être majorée par une spoliation sanguine (hémorragies digestives occultes, saignements génitaux, prélèvements sanguins trop fréquents), elle-même favorisée par les troubles de l'hémostase (voir ci-après). Pour affirmer le lien entre l'anémie et la MRC, il est nécessaire d'éliminer un syndrome inflammatoire biologique.

L'anémie peut avoir enfin une expression variable suivant le type de néphropathie. Particulièrement marquée dans certaines néphropathies interstitielles, elle est souvent beaucoup plus modérée au cours de la maladie polykystique où il persiste une certaine sécrétion d'érythropoïétine endogène.

14.5.2 Manifestations cardiovasculaires de la MRC

Les maladies cardiovasculaires représentent les causes principales de décès des patients ayant une MRC, des stades les plus précoces au stade de suppléance, y compris chez les transplantés rénaux. Les patients avec MRC sont exposés à des facteurs de risque traditionnels, diabète, hypertension artérielle notamment, ainsi qu'à des facteurs de risque dits non traditionnels liés à la MRC, comme les anomalies du métabolisme minéral et l'inflammation chronique. Les patients avec MRC sont ainsi exposés à la fois à l'athérosclérose et à des lésions d'artériosclérose.

14.5.2.1 Épidémiologie

14.5.2.1.1 Patients traités par dialyse

La mortalité cardiovasculaire représente environ 45 % de la mortalité totale des dialysés ; la majorité des décès est liée à des événements du type mort subite ou arythmie. Chez les dialysés de 45 ans et plus, la mortalité cardiovasculaire est de 5 à 45 fois plus élevée que dans la population générale, elle est 180 fois plus élevée chez les patients de 20 à 45 ans.

À la mise en dialyse, les atteintes cardiovasculaires les plus fréquentes sont les coronaropathies (20 à 25 %), l'insuffisance cardiaque (environ 30 %), les atteintes artérielles périphériques (15 %) et les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux

(10 %), transitoires ou non : les patients au stade 5D ont donc une fréquence très élevée d'atteintes cardiaques et vasculaires. De plus, ces atteintes sont plus graves chez eux : ainsi, au stade 5D, la mortalité dans les suites d'un infarctus du myocarde est de 60 % à un an, 90 % à cinq ans.

14.5.2.1.2 Patients avant le stade 5 de MRC

Les atteintes cardiovasculaires sont également très fréquentes chez les patients ayant une MRC moins avancée, leur prévalence et leur sévérité augmentant de manière proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Le fait d'avoir une MRC doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

Même en l'absence de diminution significative du DFGe, soit aux stades 1 et 2 de MRC, la présence d'une protéinurie ou d'albuminurie (qu'elle soit macro ou micro) est associée à une prévalence et une incidence plus importantes d'atteintes cardiovasculaires. Ce risque est pris en compte dans certaines classifications de la MRC qui différencient les stades en fonction du DFG et de l'importance d'une éventuelle protéinurie. Ces classifications permettent de mieux prédire le risque de mortalité associé à la MRC.

14.5.2.2 Facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs qui contribuent à l'augmentation considérable du risque cardiovasculaire en cas de MRC peuvent être regroupés en traditionnels ou non traditionnels, et en modifiables ou non modifiables, comme indiqué dans le Tableau 14.3. Les anomalies du métabolisme minéral contribuent à la fois à la formation de calcifications vasculaires et à des anomalies osseuses, elles sont discutées plus loin.

14.5.2.2.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est extrêmement fréquente au cours de la MRC, elle représente un facteur de risque modifiable majeur. À un stade avancé, au moins 80 % des

Tableau 14.3 Facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients ayant une maladie rénale chronique

Facteurs de risques « traditionnels »	Facteurs de risque « non traditionnels »
Âge	*Albuminurie et protéinurie*
Sexe masculin	*Anémie*
Hypertension artérielle	*Anomalies du métabolisme minéral*
HDL cholestérol bas	*Surcharge hydrosodée chronique*
LDL cholestérol élevé	*Anomalies électrolytiques*
Diabète	*Stress oxydant et inflammation chronique*
Tabagisme	*Malnutrition*
Activité physique faible	*Thrombophilie*
Ménopause	*Troubles du sommeil*
Antécédents familiaux	*Hyperactivité sympathique*
Hypertrophie ventriculaire gauche	*Altération de la balance NO/endothéline*

Les facteurs modifiables, et donc accessibles à des mesures thérapeutiques, sont indiqués en italiques.

malades sont hypertendus. Sa date d'apparition est très variable suivant la néphropathie en cause. Dans certaines néphropathies glomérulaires, l'hypertension artérielle est présente au stade initial, avant même l'apparition de l'insuffisance rénale. La recherche d'une protéinurie et d'anomalies du sédiment urinaire doit être systématique devant toute hypertension artérielle. Cette recherche est encore trop souvent oubliée, ce qui aboutit à un retard ou une absence de diagnostic de la néphropathie causale. Constante au cours des néphroangioscléroses, l'hypertension artérielle est fréquente et précoce dans les néphropathies glomérulaires, plus rare et tardive dans les néphropathies interstitielles chroniques. Une fois installée, l'hypertension artérielle a de lourdes conséquences, si elle n'est pas contrôlée par un traitement approprié. Elle induit ou aggrave des lésions vasculaires intrarénales et contribue à la progression de la MRC. De plus, son retentissement sur les gros vaisseaux, les artères coronaires et les artères cérébrales favorise le développement de l'athérome, qui représente la principale cause de mortalité des insuffisants rénaux chroniques, aussi bien avant qu'après la mise en œuvre des thérapeutiques substitutives.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la survenue de l'hypertension artérielle au cours de la MRC. Le rôle d'une surcharge hydrosodée et du système rénine-angiotensine est bien établi. La capacité des reins à excréter le sodium diminue dans l'insuffisance rénale avancée, malgré les adaptations fonctionnelles tubulaires déjà décrites. L'hypertension artérielle survient souvent dans un contexte de surcharge hydrosodée chronique ; elle peut se démasquer à la suite de l'absorption de sodium en grande quantité. Elle est d'ailleurs contrôlée chez la plupart des patients hémodialysés après déplétion hydrosodée et obtention d'une hydratation extracellulaire « normale ». La sécrétion de rénine peut être augmentée en raison d'une ischémie glomérulaire, mais il existe également des perturbations de sa régulation, avec persistance d'une sécrétion inappropriée de rénine malgré une surcharge hydrosodée. Les taux de rénine circulante sont généralement plus élevés dans les glomérulonéphrites et surtout dans la néphroangiosclérose. L'existence d'un syndrome médullopapillaire avec fuite obligatoire de sodium peut expliquer en partie l'apparition tardive de l'hypertension artérielle au cours de certaines néphropathies interstitielles. Le système nerveux autonome est également impliqué dans la genèse de l'hypertension artérielle, avec une hyperactivité sympathique. D'autres facteurs sont également intriqués, qu'il s'agisse des prostaglandines, des kinines, du facteur natriurétique auriculaire. L'anémie de la MRC entraîne une élévation du débit cardiaque, qui est normalement compensée par une baisse des résistances périphériques. L'augmentation progressive de celles-ci au cours de la MRC peut contribuer à la genèse de l'HTA.

14.5.2.2.2 Autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels

Les différents facteurs listés dans le Tableau 14.3 affectent les patients avec une MRC avec une fréquence et une intensité bien supérieures à la population générale ; ainsi, les patients MRC sont plus âgés, la proportion des hommes est plus importante, ils ont fréquemment une hyperlipidémie mixte, ils sont plus diabétiques et la fréquence des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire est plus élevée. Le tabac est un facteur non seulement d'atteinte cardiovasculaire, mais également de progression de la MRC. L'effet de ces facteurs de risque traditionnels est de favoriser une atteinte de type athéroscléromateux du système vasculaire artériel.

14.5.2.2.3 Facteurs de risque cardiovasculaire non traditionnels

Les facteurs de risque dits non traditionnels sont plus spécifiques de la MRC, ils peuvent apparaître à des stades très précoces. L'albuminurie apparaît dès la constitution de l'atteinte rénale, elle est un marqueur très puissant de risque cardiovasculaire. Deux mécanismes non exclusifs l'un de l'autre peuvent expliquer cette association : l'albuminurie est un des marqueurs de l'atteinte rénale, et donc du potentiel d'évolution vers des stades plus avancés de MRC, avec le risque cardiovasculaire inhérent ; l'albuminurie peut également être la conséquence glomérulaire d'une atteinte endothéliale systémique intrinsèque à la maladie cardiovasculaire.

Nous avons déjà souligné l'impact de l'anémie sur le myocarde, avec le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche, à laquelle contribue également la surcharge hydrosodée chronique. Ces deux facteurs contribuent à la genèse de l'artériosclérose des patients MRC, ainsi que l'hyperactivité sympathique et les altérations du tonus des artères dépendant de l'hyperactivité sympathique ou de l'altération de la balance NO/endothéline dans le sens d'une vasoconstriction.

De nombreux travaux ont montré au cours de la MRC une fréquence importante de l'inflammation chronique, avec marqueurs témoignant d'un stress oxydant, comme par exemple l'accumulation de AGE, entre autres dans la paroi artérielle. L'inflammation chronique contribue à la malnutrition protéino-énergétique fréquente chez les patients MRC. Celle-ci résulte en premier lieu de carences d'apports, notamment protéiques, les ingesta spontanés diminuant de manière proportionnelle au degré de MRC ; l'inflammation entraîne un catabolisme protéique qui contribue à la dégradation de l'état nutritionnel. Chez les patients dialysés, le terme de MIA (*malnutrition inflammation atherosclerosis*) a été utilisé pour caractériser cette association triple, aux conséquences particulièrement délétères en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie.

14.5.2.3 Insuffisance cardiaque et cardiopathie urémique

L'atteinte cardiaque est favorisée par l'hypertension artérielle, responsable d'une hypertrophie myocardique, par l'ischémie coronarienne, par l'anémie, les toxines urémiques, par des facteurs endocriniens comme l'hyperactivité sympathique, la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hyperparathyroïdie secondaire, les taux élevés de FGF-23 (voir plus loin). Ces atteintes cardiaques sont surtout observées chez les sujets dialysés, mais elles se développent dès le stade 3 de MRC.

Les anomalies structurales cardiaques ont très vraisemblablement un rôle déterminant dans la genèse des troubles du rythme des patients insuffisants rénaux. Lorsqu'elle est évoluée l'atteinte cardiaque peut conduire à la défaillance cardiaque gauche ou globale qui s'accompagne dans la plupart des cas d'un débit cardiaque élevé ; elle est due à une surcharge hydrosodée.

14.5.2.4 Péricardite

La péricardite survenait autrefois au stade terminal de la MRC. Elle s'accompagne le plus souvent d'un épanchement important séro-fibrineux ou séro-hémorragique, parfois compressif. Le frottement péricardique persiste fréquemment à ce stade. Une telle péricardite, cliniquement manifeste, est maintenant rarement observée depuis

la prise en charge plus précoce des IRC et la pratique de l'échographie. Elle se voit encore chez certains patients non suivis antérieurement et vus au stade terminal. Elle est favorisée par la surcharge hydrosodée, fréquente dans ce contexte. En revanche, elle peut encore s'observer chez les dialysés. Dans la plupart des cas, elle est en rapport avec une dialyse insuffisante et une surcharge hydrosodée mal contrôlée.

L'échographie est l'examen le plus précieux pour déceler la péricardite et suivre son évolution. La péricardite réagit à la dialyse déplétive, mais l'évacuation d'urgence de l'épanchement est parfois nécessaire en cas de menace de tamponnade. Elle est au mieux réalisée par drainage chirurgical, avec lavage de la cavité péricardique afin d'éviter l'évolution possible vers une péricardite constrictive. La ponction sous-xyphoïdienne du péricarde est indiquée en cas de tamponnade avec collapsus patent.

14.5.3 Troubles du métabolisme minéral et manifestations osseuses et vasculaires

Les anomalies osseuses et vasculaires secondaires à la MRC sont regroupées sous le terme de TMO-MRC (troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques). En effet, la qualité de l'os des patients avec MRC est sévèrement altérée, avec une fragilité dont témoigne la fréquence très élevée des tassements vertébraux et des fractures, notamment de la hanche. Les calcifications vasculaires sont fréquemment observées, les calcifications des parties molles sont devenues exceptionnelles.

Pour l'organisme international KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome – www.kdigo.org), les TMO-MRC peuvent être synthétisés en une atteinte systémique du métabolisme minéral et osseux due à la MRC qui se manifeste par une ou plusieurs des éléments suivants :

- anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la PTH, ou de la vitamine D ;
- anomalies de l'os pour le renouvellement, la minéralisation, le volume, la vitesse de croissance, ou la résistance ;
- calcifications vasculaires ou d'autres tissus mous.

Dans ce contexte, l'ostéodystrophie rénale se définit comme une altération de la morphologie osseuse chez les patients ayant une MRC, cette anomalie étant quantifiable en histomorphométrie.

14.5.3.1 Physiopathologie des troubles du métabolisme minéral dans la MRC

14.5.3.1.1 Le phosphore

L'élimination du phosphore est altérée de manière précoce au cours de la MRC : dans des conditions physiologiques, le phosphore est filtré librement par le glomérule, 70 à 80 % du phosphore filtré est réabsorbé dans le tubule proximal, 20 à 30 % est réabsorbé dans le tubule distal. L'excrétion rénale de phosphore croît avec l'augmentation de la phosphorémie, la sécrétion de parathormone (PTH), et de FGF-23 (*fibroblast growth factor*-23), la plus importante des phosphatonines, hormones régulant l'excrétion rénale du phosphore. Le FGF-23 est produit principalement par les ostéocytes ; il nécessite pour agir un co-récepteur, Klotho, qui est régulé de manière négative au cours du vieillissement et de la MRC.

Au cours de la MRC, la phosphatémie est maintenue normale aux stades 1 à 3A environ, du fait du maintien de l'excrétion urinaire malgré la diminution du DFG, grâce à l'augmentation de la sécrétion de la PTH et du FGF-23. Avec la progression de la MRC, ces adaptations hormonales ne sont pas suffisantes et la phosphorémie augmente.

14.5.3.1.2 La vitamine D

Le rein est le lieu de synthèse du 1,25 dihydroxycholécalciférol ou calcitriol, métabolite actif de la vitamine D. La réduction néphronique entraîne donc une diminution de la synthèse de calcitriol, responsable d'une tendance à l'hypocalcémie et au maximum d'une ostéomalacie. La diminution de la production de calcitriol est également favorisée par l'acidose métabolique et par l'accumulation de phosphates dans les cellules tubulaires rénales.

14.5.3.1.3 La parathormone

L'hyperparathyroïdie secondaire à la MRC est la conséquence de différentes perturbations : l'hypocalcémie stimule la sécrétion de parathormone ; l'augmentation du FGF-23 stimule la sécrétion de PTH ; la baisse du calcitriol circulant entraîne une perturbation directe de la production de PTH, qui est moins bien freinée par le stimulus calcémique.

Lorsque la MRC progresse, l'augmentation de la phosphatémie induit une diminution de la calcémie ionisée et stimule encore davantage la sécrétion de PTH, responsable d'une résorption osseuse accrue. C'est l'hyperparathyroïdie secondaire.

14.5.3.2 Les anomalies osseuses secondaires à la MRC

L'ostéodystrophie rénale est un terme générique qui regroupe plusieurs types de lésions osseuses, synthétisées dans le Tableau 14.4, qui résume une classification basée sur trois paramètres histomorphométriques, la vitesse de renouvellement osseux, le volume osseux et la minéralisation osseuse, soit en anglais TMV (*turnover*, *mineralization*, *volume*).

Tableau 14.4 Lésions d'ostéodystrophie rénale selon la classification proposée par les KDIGO, en fonction des paramètres histomorphométriques

Type de lésion	Vitesse de renouvellement osseux	Volume osseux	Minéralisation osseuse	Mécanisme physiopathologique principal
Ostéite fibrosante	Élevée	Élevé	Normale ou diminuée	Hyperparathyroïdie secondaire
Ostéomalacie	Diminuée	Diminué	Diminuée	Déficit en vitamine D
Ostéopathie adynamique	Diminuée	Diminué	Normale ou diminuée	Défaut de PTH
Ostéopathie mixte	Élevée	Élevé	Diminuée	Association déficit en vitamine D et PTH élevée

Cette liste n'est pas exhaustive et décrit uniquement les paramètres principaux

Le Tableau 14.4 permet de réaliser que l'ostéodystrophie rénale peut correspondre à des lésions très variables, en fonction des mécanismes physiopathologiques responsables. Les lésions d'ostéomalacie et d'hyperparathyroïdie secondaire étaient les plus fréquentes, ostéopathie mixte et ostéopathie adynamique sont maintenant beaucoup plus souvent rencontrées. La nature des lésions osseuses est très variable d'un patient à l'autre, en fonction notamment du type de la néphropathie, de sa durée d'évolution et de facteurs environnementaux. Ainsi, l'existence fréquente d'une acidose métabolique précoce dans certaines néphropathies interstitielles et leur longue durée d'évolution favorisent le développement de manifestations osseuses particulièrement marquées. Le développement de l'ostéodystrophie rénale est latent au début, mis en évidence par les perturbations des marqueurs biochimiques et hormonaux, les radiographies osseuses, éventuellement la biopsie osseuse. L'analyse histomorphométrique après double marquage par une cycline confirme la précocité des lésions d'hyperparathyroïdie secondaire, présentes dès le stade 3B de MRC.

14.5.3.2.1 Ostéite fibrosante de l'hyperparathyroïdie secondaire

Cette anomalie osseuse était la plus fréquente, elle est observée surtout chez les sujets jeunes. Elle est souvent latente, mais peut se manifester par des douleurs osseuses, un prurit, correspondant à des dépôts calciques qui peuvent également être conjonctivaux (œil rouge) ou articulaires (chondrocalcinose articulaire ou pseudogoutte calcique).

Les signes radiologiques comportent une résorption osseuse sous-périostée, particulièrement visible aux phalanges et à leurs extrémités (résorption des houppes phalangiennes avec aspect en timbre poste), aux extrémités claviculaires, sous la voûte du crâne (aspect piqueté) (Figure 14.2). Les calcifications vasculaires sont très fréquentes dans le contexte de l'hyperparathyroïdie secondaire.

La calcémie peut être faussement normale ou seulement modérément abaissée, la phosphatémie est élevée par suite de la résorption osseuse, les phosphatases alcalines sont élevées par suite du remodelage osseux réactionnel, le taux de PTH est très élevé.

La biopsie osseuse, lorsqu'elle est effectuée, confirme l'hyperactivité ostéoclastique, avec tendance à la fibrose. Elle montre également une vitesse de renouvellement osseux élevée, avec un défaut de minéralisation.

14.5.3.2.2 Ostéomalacie

L'ostéomalacie isolée est peu fréquente, elle se manifeste par des douleurs lors de la marche, notamment à la racine des membres inférieurs, avec myopathie proximale. Les radiographies mettent en évidence une augmentation de la transparence osseuse et parfois des stries de Looser-Milkman, surtout au niveau des branches ischiopubiennes. Le tableau biologique est marqué par une calcémie très basse, des phosphatases alcalines élevées et un taux de calcitriol circulant effondré. La biopsie osseuse met en évidence une diminution du front de calcification avec augmentation de la bordure ostéoïde, témoignant d'une diminution de la vitesse de minéralisation.

L'ostéopathie aluminique est une ostéomalacie secondaire à une intoxication au long cours par l'aluminium . Elle est rarement observée avant le stade de la dialyse :



Figure 14.2 Ostéite fibreuse par hyperparathyroïdie secondaire. Cliché du crâne chez un patient hémodialysé chronique. Aspect pommelé des os crâniens et aspect en brosse de la voûte crânienne, caractéristique de l'hyperparathyroïdie secondaire de la maladie rénale chronique.

elle est alors induite par l'administration abusive de gels d'alumine prescrits pour lutter contre l'hyperphosphatémie. Une ostéopathie adynamique à PTH normale ou basse, du même type, peut être observée en l'absence d'intoxication aluminique.

14.5.3.2.3 Autres formes d'ostéodystrophie rénale

Comme indiqué dans le Tableau 14.4, les anomalies osseuses peuvent associer ostéite fibreuse et ostéomalacie à des degrés divers, leur analyse précise nécessite des examens complexes pouvant comprendre une biopsie osseuse avec examen histomorphométrique.

L'ostéopathie mixte peut en effet comporter comme son nom l'indique des lésions avec renouvellement osseux accéléré, comme dans l'ostéite fibreuse, et un défaut de minéralisation osseuse, comme dans l'ostéomalacie. C'est ce type de lésion qui est le plus fréquemment observé actuellement.

L'ostéopathie adynamique est caractérisée par une vitesse de renouvellement lente : elle peut s'observer après une parathyroïdectomie, ou plus fréquemment en cas de déficit relatif en PTH. En effet, les patients ayant une MRC avancée ont une résistance osseuse relative à l'action de la PTH : pour que les ostéoclastes soient actifs, il faut que la PTH soit au-dessus de la borne supérieure de la valeur normale. Si la PTH est dans les valeurs « normales » du laboratoire, elle en fait trop basse, avec comme conséquence une ostéopathie adynamique. Ce type d'ostéodystrophie est observé surtout chez les patients âgés et les diabétiques.

14.5.3.3 Calcifications vasculaires et des tissus mous

Les calcifications vasculaires sont très fréquentes et précoces au cours de la MRC. Leur physiopathologie est complexe : leur formation résulte en premier lieu de la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en un phénotype de type ostéoblastique. Cette transformation est favorisée par l'élévation de la phosphorémie et de l'uricémie, l'hyperglycémie chronique, le stress oxydant et les cytokines pro-inflammatoires, et les autres facteurs dits non traditionnels. Il est remarquable qu'il existe une relation inverse entre les calcifications vasculaires et la minéralisation osseuse, le risque maximal de calcifications vasculaires étant observé chez les patients ayant une ostéopathie avec renouvellement osseux diminué.

Au stade de début de la dialyse, plus de la moitié des patients ont des calcifications coronaires. Les calcifications des artères périphériques, notamment des membres inférieurs, sont également un problème majeur, avec une fréquence élevée d'artérite sévère allant jusqu'à l'amputation chez les dialysés.

14.5.4 Les calcifications vasculaires

Elles peuvent être mises en évidence sur des clichés simples d'abdomen, de face pour les calcifications iliaques et aortiques, et sur les clichés de profil pour l'aorte. Elles peuvent être dépistées de manière plus efficace par la tomodensitométrie simple, sans injection, dans le cadre d'un bilan avant transplantation par exemple.

14.5.5 Manifestations digestives

Elles sont habituelles dans la MRC avancée. L'anorexie, les nausées avec parfois vomissements, sont particulièrement fréquentes. Les vomissements peuvent être secondaires à des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie) ou en induire. L'haleine est souvent ammoniacale.

Les gastroduodénites sont fréquentes et sont responsables de gastralgies. Par contre, les ulcères gastroduodénaux ne semblent pas plus souvent observés que chez les sujets non urémiques, malgré une sécrétion acide souvent élevée. L'infection à *Helicobacter pylori* est souvent en cause. L'incidence des hémorragies digestives est élevée. Latentes ou extériorisées, elles aggravent l'anémie de la MRC. Elles sont favorisées par les lésions de gastroduodénite, voire les ulcères lorsqu'ils surviennent, mais aussi parfois par des lésions d'angiodysplasie intestinale et les troubles de l'hémostase.

Ces troubles digestifs, parfois associés à un certain degré de malabsorption intestinale, favorisent la dénutrition, présente chez près d'un tiers des patients lors de la mise en œuvre des techniques d'épuration extrarénale, et particulièrement fréquente chez les sujets âgés et les patients pris en charge trop tardivement.

14.5.6 Manifestations neurologiques et cognitives

Elles peuvent être centrales ou périphériques.

14.5.6.1 Manifestations neurologiques centrales

14.5.6.1.1 Encéphalopathie

À un stade terminal de la MRC, il est fréquent d'observer des troubles de la concentration, un certain degré de somnolence, parfois des myoclonies. L'électroencéphalogramme montre des altérations non spécifiques. Ce tableau clinique fluctuant, mal corrélé aux anomalies biologiques, est la conséquence de multiples perturbations métaboliques et hydroélectrolytiques, et ne saurait être considéré comme une encéphalopathie urémique spécifique. Les manifestations neurologiques centrales au cours de la MRC sont presque toujours dues à des complications surajoutées. Les trois causes principales, à rechercher systématiquement, sont :

- un désordre hydroélectrolytique : hyponatrémie, parfois hypocalcémie aggravée par une alcalinisation rapide ;
- les accidents vasculaires cérébraux compliquant une hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- les troubles neuropsychiques consécutifs à une intoxication médicamenteuse.

Cette dernière cause, particulièrement fréquente, doit être systématiquement soupçonnée devant toute manifestation neuropsychique survenant chez un insuffisant rénal chronique, en l'absence de cause métabolique ou vasculaire cérébrale apparente. De nombreux médicaments peuvent être en cause, en particulier certains antibiotiques, antiémétiques ou sédatifs. Le dosage plasmatique du médicament mis en cause ou l'amélioration progressive des symptômes après arrêt du traitement confirme ce diagnostic. Ces manifestations sont favorisées, non seulement par l'accumulation de médicaments totalement ou partiellement éliminés par le rein, mais aussi par des perturbations de la liaison aux protéines plasmatiques et des espaces de distribution des médicaments. Elles peuvent donc être observées pour des doses apparemment peu importantes (par exemple métoclopramide) et soulignent l'indispensable prudence dans la prescription de certains médicaments chez l'insuffisant rénal chronique, et la nécessité d'adapter leur posologie à la fonction rénale.

14.5.6.1.2 Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont associés à la MRC dès les stades précoces. Ainsi, il existe une corrélation entre l'existence d'une protéinurie, l'altération des capacités cognitives et le risque de développer une démence les années suivantes.

Chez les patients traités par hémodialyse, les capacités cognitives sont assez souvent altérées, avec une variabilité en fonction des jours de dialyse : il est possible que les fluctuations hémodynamiques liées à la dialyse soient responsables de phénomènes vasomoteurs cérébraux, l'hypothèse alternative étant que les toxines urémiques aient une responsabilité dans ces fluctuations, leur épuration par la dialyse permettant d'améliorer transitoirement les performances cognitives.

Les études ayant évalué les performances de mémorisation des patients avec MRC donnent des résultats discordants, de même que celles concernant l'attention. La transplantation rénale permet d'améliorer en partie les troubles cognitifs associés à la MRC évoluée.

14.5.6.1.3 Dépression et troubles psychiatriques

La dépression est particulièrement fréquente chez les patients traités par dialyse : sa présence est un indicateur prédictif très puissant du risque de mortalité. La présence d'une pathologie psychiatrique peut être un obstacle à la prise en charge efficace de la MRC, notamment en termes d'adhésion au traitement.

14.5.6.2 Manifestations neurologiques périphériques

C'est la polynévrite urémique, qui survient à un stade tardif de la MRC et impose le début de l'épuration extrarénale. Dépistée par la mesure de la vitesse de conduction nerveuse, elle débute aux membres inférieurs et se manifeste par des troubles sensitifs (paresthésie, brûlures, impatiences, crampes), puis moteurs. La régression de ces derniers n'est pas toujours complète, même après dialyse. L'atteinte sensitive régresse après dialyse de bonne qualité ou transplantation.

Le mécanisme de cette polynévrite est mal précisé. Il est très vraisemblablement toxique puisqu'il régresse après correction des anomalies métaboliques. L'identification d'une toxine urémique précise responsable de cette manifestation n'a pas encore été possible. Histologiquement, on note une démyélinisation segmentaire, parfois associée à une dégénérescence axonale dans les atteintes motrices.

La gravité potentielle de la polynévrite explique la mesure systématique de la vitesse de conduction nerveuse chez les IRC à un stade avancé. Son meilleur traitement est préventif. C'est la mise en route d'une dialyse itérative efficace sans attendre lorsque la fonction rénale est très altérée. Ceci explique sans doute pourquoi la fréquence de cette complication a beaucoup diminué depuis quelques années.

14.5.7 Autres manifestations

14.5.7.1 Anomalies leucocytaires et déficit immunitaire

14.5.7.1.1 Anomalies leucocytaires

Elles concernent essentiellement les fonctions leucocytaires qui sont souvent diminuées (notamment pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles), contribuant au déficit immunitaire fréquemment observé.

14.5.7.1.2 Déficit immunitaire

Des perturbations de l'immunité cellulaire et humorale sont fréquentes chez les insuffisants rénaux chroniques. Les causes en sont multiples et leur expression variable. Elles jouent un rôle dans la fréquence des infections microbiennes et virales au cours de la MRC. La réponse à la vaccination contre l'hépatite B est diminuée. Ceci souligne la nécessité de procéder à cette vaccination aussitôt que possible lors de la découverte d'une néphropathie. Si l'immunité est acquise à ce moment, elle pourra être facilement maintenue par les rappels ultérieurs. La réaction anamnestique est en effet préservée.

Ce déficit immunitaire est plus important lorsque le stade de MRC progresse : il contribue à la moins bonne efficacité des vaccinations et peut-être à la meilleure

survie des greffes réalisées avant que les patients ne soient dialysés, c'est-à-dire que leur syndrome urémique soit en partie corrigé.

14.5.7.2 Troubles de l'hémostase

Il existe au stade avancé de la MRC à la fois une tendance hémorragique et une tendance thrombotique.

La tendance hémorragique est favorisée par l'anémie et par des anomalies des fonctions plaquettaires (le nombre des plaquettes est le plus souvent normal). Le temps de saignement est allongé, l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaire sont réduites. Cette thrombopathie urémique est favorisée par une augmentation de la PGI2 endothéliale, une baisse du thromboxane plaquettaire, l'acide phénolique présent en excès. Elle est proportionnelle au degré de l'anémie. Les troubles de l'hémostase sont le plus souvent latents, mais ils favorisent les spoliations sanguines de diverses origines et les saignements lors d'actes chirurgicaux ou biopsiques. La correction rapide du temps de saignement allongé peut être obtenue par transfusions sanguines, par administration d'analogues synthétiques de la vasopressine.

La tendance thrombotique, surtout nette au stade de dialyse chronique, est favorisée par l'hyperfibrinogénémie, l'élévation des facteurs VIII et Willebrand, l'élévation des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la fibrinolyse, l'hyperhomocystéinémie. Elle contribue probablement aux thromboses des fistules et aux accidents vasculaires coronariens et cérébraux.

14.5.7.3 Manifestations endocriniennes et métaboliques

Ces manifestations sont nombreuses, parfois latentes, et témoignent du retentissement de la MRC sur de nombreuses fonctions de l'organisme.

Les perturbations des fonctions sexuelles sont variables. La diminution de la libido chez les hommes peut être en partie psychique, ou secondaire à l'altération de l'état général, mais il peut également exister un hypogonadisme d'origine complexe. Une gynécomastie avec galactorrhée peut être observée, le rôle d'un excès de prolactine a été incriminé. Des troubles de la menstruation sont fréquents chez les femmes.

Les taux de T4 et surtout de T3 sont souvent diminués, du fait d'un défaut de désiodination de la T4, mais avec un taux de TSH souvent normal. L'hypothyroïdie semble plus fréquente que dans la population générale.

Une intolérance au glucose est fréquente dans la MRC, avec courbe d'hyperglycémie provoquée anormale. Un certain degré d'insulinorésistance est le plus souvent incriminé. Par contre, l'équilibre glycémique chez les diabétiques développant une insuffisance rénale est souvent plus facile à obtenir lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave, car la durée de vie de l'insuline endogène augmente, et les apports alimentaires spontanés diminuent. De même, la diminution de l'amylasurie explique l'élévation fréquente de l'amylasémie (environ deux fois la normale) au cours de la MRC, en dehors de toute atteinte pancréatique.

Les perturbations du métabolisme lipidique sont également très fréquentes au cours de la MRC. À l'inverse des troubles du métabolisme glucidique, elles peuvent

avoir des conséquences nocives à long terme. L'hypertriglycéridémie est habituelle, avec diminution du HDL cholestérol, élévation des LDL, de la Lp(a), susceptibles de favoriser une athéromatose accélérée.

14.5.8 Conclusion : le syndrome urémique

L'analyse des multiples conséquences viscérales de la MRC montre que le syndrome urémique représente l'expression de ces diverses atteintes viscérales. L'expression de ce syndrome urémique est très variable d'un sujet à un autre, suivant la prédominance de telle ou telle manifestation. Si, à un stade terminal de la MRC, le tableau est généralement complet, les diverses perturbations entraînées par la MRC ne sont pas toujours parfaitement corrélées au degré de l'insuffisance rénale. Certes, le rôle de nombreuses toxines urémiques est soupçonné dans les manifestations de l'insuffisance rénale, et l'élévation importante du taux d'urée est fréquemment associée à des nausées et des saignements digestifs. Mais il est clair que la rétention azotée ne peut expliquer à elle seule la totalité du syndrome urémique.

14.6 Causes de progression de la MRC

14.6.1 Données expérimentales

14.6.1.1 Maladie initiale

Une des causes de progression de l'insuffisance rénale est la persistance du processus pathologique initial. Le type de l'atteinte rénale et la vitesse de progression de la MRC en dépendent en premier lieu. Ce processus est d'autant plus difficile à maîtriser que son mécanisme intime est fréquemment inconnu, notamment dans les néphropathies glomérulaires. L'infection répétée de l'interstitium rénal dans une pyélonéphrite chronique, la poursuite d'une intoxication médicamenteuse aboutissent à une destruction lente et progressive du parenchyme rénal. À l'opposé, une néphropathie lupique grave évolue beaucoup plus rapidement, et une glomérulonéphrite extracapillaire peut détruire les glomérules en quelques semaines, en l'absence d'un traitement précoce et agressif. D'autres néphropathies conduisent plus ou moins rapidement à une insuffisance rénale, en l'absence de traitement possible connu, comme la polykystose rénale ou certaines néphropathies glomérulaires primitives.

14.6.1.2 Autres facteurs

À partir d'un certain seuil de destruction néphronique, on observe une tendance à l'autoaggravation de la MRC, indépendamment de la néphropathie initiale, même si le processus qui a induit cette néphropathie est éteint. Cette aggravation est secondaire à la progression de lésions de sclérose glomérulaire et interstitielle. La sclérose correspond souvent à la cicatrisation de lésions inflammatoires ; elle peut être très étendue lorsque le traitement de ces lésions a été trop tardif.

14.6.1.2.1 Facteurs hémodynamiques

Ils ont été particulièrement étudiés par le groupe de Brenner, chez les rats soumis à une néphrectomie chirurgicale ne laissant persister qu'une petite partie du parenchyme rénal. La mise en jeu de mécanismes d'adaptation tend à compenser la perte néphronique et aboutit à une augmentation de la filtration glomérulaire par néphron et de la pression hydrostatique intraglomérulaire. Cette hyperfiltration et l'élévation de la pression capillaire glomérulaire qui en résulte ont des effets délétères à long terme, avec apparition d'une protéinurie, de lésions de hyalinose segmentaire et focale, puis d'une fibrose glomérulaire. Le mécanisme en est complexe et fait intervenir des lésions de l'endothélium, des phénomènes de coagulation locales, le dépôt de macromolécules et de lipides dans le mésangium, et la sécrétion locale de facteurs de croissance, qui peut d'ailleurs survenir indépendamment de ces facteurs hémodynamiques (voir ci-après).

14.6.1.2.2 Hypertension artérielle

Lorsqu'elle se transmet aux capillaires glomérulaires, elle aggrave l'hypertension intraglomérulaire et précipite l'évolution de l'insuffisance rénale. Cette transmission est facilitée par la vasodilatation quasi constante de l'artériole afférente. L'administration d'antihypertenseurs à des animaux ayant une réduction néphronique et une hypertension artérielle diminue de façon plus ou moins importante la sclérose glomérulaire et la progression de l'insuffisance rénale. Dans la plupart des protocoles expérimentaux, l'effet néphroprotecteur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) s'est révélé supérieur à celui des autres antihypertenseurs, pour un même degré d'abaissement de la pression artérielle. Cet effet a été attribué à une diminution élective de la pression capillaire glomérulaire par vasodilatation de l'artériole efférente. Témoignant indirectement de cette action, la protéinurie diminue, à contrôle tensionnel équivalent (une modification du coefficient de perméabilité de la paroi capillaire glomérulaire intervient partiellement dans cette diminution de la protéinurie). Il est vraisemblable que d'autres effets des IEC jouent un rôle dans le mécanisme de cette néphroprotection, notamment inhibition de la sécrétion de certains facteurs de croissance stimulée par l'angiotensine II.

14.6.1.2.3 Protéinurie et lésions tubulaires et interstitielles

Comme l'hypertension artérielle, la protéinurie est à la fois une conséquence de la MRC, et un facteur majeur de progression de celle-ci. En effet, d'une part, elle dépend de l'importance de la pression capillaire glomérulaire et, d'autre part, elle induit par elle-même des lésions tubulaires et interstitielles, par le biais de son action directe sur les tubules, notamment le tubule proximal.

14.6.1.2.4 Facteurs de croissance

L'augmentation de la pression capillaire glomérulaire n'est pas le seul facteur intervenant dans le développement de la sclérose glomérulaire. Le remodelage et l'hypertrophie de la matrice extracellulaire sous l'influence de facteurs de croissance synthétisés localement par les cellules mésangiales et les podocytes (*transforming*

growth factor beta ou TGF-bêta, *platelet-derived growth factor* ou PDGF, *insuline-like growth factor* ou IGF-1, *tumor necrosis factor* ou TNF, endothéline, interleukines 1 et 6) sont l'objet d'un grand intérêt depuis plusieurs années. La production de ces facteurs peut être augmentée par divers stimuli : étirement de la paroi capillaire glomérulaire sous l'effet de l'hypertension intraglomérulaire ou de l'hypertrophie du glomérule, angiotensine II, endothéline. Cet effet de l'angiotensine II sur les facteurs de croissance intervient dans l'effet néphroprotecteur des IEC, observé dans certains modèles expérimentaux de réduction néphronique évoluant en l'absence de toute hypertension artérielle. L'endothéline pourrait agir par un mécanisme analogue, l'utilisation de ses inhibiteurs est en cours d'évaluation clinique.

Les macrophages et les plaquettes situées dans les glomérules peuvent également sécréter diverses autres substances telles que des radicaux libres, des substances procoagulantes, qui contribuent à la glomérulosclérose.

14.6.1.2.5 Facteurs diététiques

Chez l'animal, le régime hypoprotidique ralentit la progression de la MRC. La restriction protidique diminue l'hyperfiltration et l'augmentation de la pression capillaire glomérulaire. On note également une diminution de la protéinurie, de la production locale de facteurs de croissance, de l'hypertrophie glomérulaire et des lipides sériques.

Le rôle de perturbations lipidiques dans la progression de la MRC a été mis en évidence dans certains modèles expérimentaux. L'administration d'un régime riche en lipides accélère le développement de la glomérulosclérose. Les lipoprotéines pourraient stimuler la prolifération cellulaire et l'hypertrophie de la matrice extracellulaire. La restriction alimentaire en lipides peut ralentir la progression de la MRC chez l'animal et les hypolipémiants peuvent avoir le même effet, en particulier les inhibiteurs de l'HMg CoA-réductase, qui semblent avoir un effet antiprolifératif indépendant de l'effet hypolipémiant, par l'intermédiaire de leur action sur le mévalonate.

Indépendamment des lésions glomérulaires, le déclin de la fonction rénale au cours des glomérulonéphrites expérimentales est associé au développement de lésions tubulo-interstitielles, du fait notamment de la protéinurie. La présence d'une importante protéinurie au cours des néphropathies glomérulaires est corrélée avec la progression vers l'IRC. Dans certains modèles, la protéinurie à un taux néphrotique est associée à une inflammation tubulo-interstitielle, et le catabolisme tubulaire de l'albumine peut s'accompagner de la libération de peptides pro-inflammatoires. La réabsorption tubulaire d'une protéinurie importante pourrait ainsi générer des lésions tubulo-interstitielles aggravant l'IRC. L'effet néphroprotecteur des IEC pourrait être en partie dû à leur effet antiprotéinurique.

14.6.2 Données cliniques

14.6.2.1 Aspects généraux

Un certain nombre de ces données expérimentales sont vérifiées ou en cours de vérification chez l'homme.

La néphropathie diabétique comporte un stade d'augmentation de la filtration glomérulaire avec microalbuminurie précédant le développement de la glomérulosclérose. Des lésions de hyalinose glomérulaire ont pu être observées dans des reins partiellement détruits par des lésions de pyélonéphrite chronique. Le rôle de l'hypertension artérielle dans la progression de la MRC est bien établi chez l'homme. Le contrôle de l'hypertension artérielle ralentit la progression de la MRC, et plusieurs études contrôlées prospectives indiquent un bénéfice supplémentaire des IEC par rapport aux autres antihypertenseurs. Le rôle des facteurs de croissance a été suggéré par des travaux effectués sur les biopsies rénales. L'effet bénéfique de la restriction protidique est plus difficile à mettre en évidence chez l'homme que chez l'animal, peut-être en partie parce que le suivi du régime est plus aléatoire et parce que la durée d'observation est insuffisante. Les recommandations actuelles ciblent une restriction protidique modérée de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/j.

14.6.2.2 Diabète

La qualité du contrôle métabolique du diabète a une association inverse avec la survenue de l'atteinte rénale. Elle est également associée de manière inverse avec la progression de la MRC. Cette importance de bien contrôler le diabète justifie souvent le passage à l'insuline.

14.6.2.3 Tabagisme

La consommation de tabac est un facteur de mortalité cardiovasculaire comme dans la population générale, elle est aussi un facteur de progression de la MRC, dans des études de cohorte. Aucune étude d'intervention n'a pu démontrer une réversibilité de cet effet.

14.6.3 Causes réversibles ou curables d'aggravation de la MRC

Ces causes doivent être recherchées systématiquement, en particulier lorsque la fonction rénale se dégrade rapidement.

14.6.3.1 Obstacle sur les voies excrétrices

Il doit être éliminé de principe, quelle que soit la néphropathie initiale. Si la lithiase est rare au stade d'IRC par suite de la diminution de l'élimination urinaire de calcium ou d'acide urique, un patient atteint de maladie de Berger peut aussi avoir un adénome prostatique ou une tumeur du petit bassin. L'échographie est l'examen primordial.

14.6.3.2 Diminution de la perfusion rénale

14.6.3.2.1 Déshydratation extracellulaire

Elle est assez fréquente chez les sujets en IRC, soit parce qu'il existe une fuite obligatoire de sodium, soit parce que surviennent des troubles digestifs avec vomissements. Une cause fréquente de déshydratation extracellulaire est l'utilisation de médicaments

inhibant les possibilités d'adaptation physiologique à une perte (digestive) de sodium, comme les diutrétiques ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La déshydratation extracellulaire s'associe fréquemment à une hyperhydratation intracellulaire avec hyponatrémie, les patients compensant, souvent sur les conseils de médecins, les pertes de sodium et d'eau par des apports uniquement hydriques. Il existe des signes cliniques et biologiques de déshydratation extracellulaire, l'élévation de l'hématocrite devant être interprétée en tenant compte du chiffre initial, souvent bas. Une insuffisance rénale fonctionnelle se surajoute à l'insuffisance rénale organique, avec en particulier une élévation plus importante de l'urée sanguine.

14.6.3.2.2 Insuffisance cardiaque

Les conséquences hémodynamiques d'une défaillance cardiaque, éventuellement secondaires à une surcharge hydrosodée, peuvent entraîner une aggravation réversible ou non de la MRC.

14.6.3.2.3 Sténoses artérielles rénales

Elles peuvent être retrouvées chez des sujets âgés et athéromateux. Il est toutefois exceptionnel que la correction d'une sténose artérielle rénale permette d'améliorer une MRC évoluée.

14.6.3.3 Hypertension artérielle

Par les lésions microartérielles qu'elle entraîne, c'est un facteur d'aggravation important de la MRC, quel que soit le type de la néphropathie. Dans certains cas, un épisode d'hypertension artérielle maligne peut être responsable d'une dégradation brutale de la fonction rénale avec évolution accélérée de l'insuffisance rénale ; cette dégradation peut être partiellement, et parfois tardivement, réversible.

La correction rapide d'une hypertension artérielle peut entraîner une élévation transitoire des chiffres d'urée et de créatinine, suivie d'une amélioration de la fonction rénale ou d'un ralentissement de la progression de la MRC.

14.6.3.4 Infection

L'infection urinaire ascendante, chez les patients ayant une anomalie urologique, est susceptible d'aggraver les lésions de pyélonéphrite chronique et de précipiter l'évolution vers l'insuffisance rénale. C'est une des raisons pour lesquelles ces anomalies doivent être recherchées et, dans la mesure du possible, corrigées chez les patients atteints de néphrite interstitielle chronique. Mais les bactériémies ou les septicémies sont également fréquentes chez les sujets atteints d'IRC, qu'elles soient d'origine urologique ou non. Elles peuvent entraîner des localisations rénales qui aggravent l'évolution de la MRC.

14.6.3.5 Néphrotoxicité

L'aggravation d'une IRC peut être due à l'administration de substances toxiques, dont la toxicité peut être prévenue. Les patients les plus vulnérables à la toxicité des

médicaments sont les patients ayant une MRC, d'autant plus qu'elle est à un stade avancé, les patients âgés, les diabétiques, les insuffisants cardiaques et, plus généralement, les sujets polypathologiques.

14.6.3.5.1 Les produits de contraste iodés

Tous les examens radiologiques comportant une injection intravasculaire de produit de contraste (examen tomodensitométrique abdominal ou cérébral, artériographie, coronarographie…) doivent être envisagés avec une grande prudence chez le patient atteint d'IRC, et ceci d'autant plus que l'insuffisance rénale est plus importante. L'évaluation du DFG est nécessaire avant toute injection d'iode.

Si l'indication est formelle, certaines précautions doivent être prises, en particulier l'arrêt préalable d'un traitement diurétique ou le rétablissement d'une volémie correcte, le maintien d'une bonne hydratation au cours et au décours de l'examen (perfusion de soluté salé isotonique avant et après l'examen), la surveillance de la diurèse et de la fonction rénale. Un contact néphrologique préalable est nécessaire en cas de doute ou d'insuffisance rénale avancée.

14.6.3.5.2 Les aminosides

Les aminosides induisent des lésions tubulaires proximales directes. Ce sont des antibiotiques d'intérêt thérapeutique majeur. Leur toxicité est prévenue par une utilisation à des posologies adaptées au stade de MRC, sur des durées courtes de quelques jours, en monitorant les concentrations sériques.

14.6.3.5.3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les AINS et les IEC peuvent aggraver une IRC par le biais de modifications hémodynamiques glomérulaires : les AINS diminuent la vasodilatation de l'artériole afférente, et les IEC entraînent une vasodilatation efférente. En cas d'hypovolémie efficace, déshydratation extracellulaire, utilisation de diurétiques, insuffisance cardiaque, le DFG est maintenu grâce à la vasodilatation afférente et à la vasoconstriction efférente, mécanismes qui sont contrés par les AINS et les IEC respectivement. Dans ces circonstances, une majoration de l'insuffisance rénale, en règle générale réversible, peut survenir.

14.7 Prise en charge de la MRC

Le diagnostic de MRC étant fait et son retentissement apprécié, il faut dans toute la mesure du possible identifier la néphropathie responsable ou son type, glomérulaire, interstitiel, ou vasculaire. Cette identification, d'autant plus difficile que le diagnostic a été porté tardivement, permet d'intervenir dans certains cas sur le mécanisme responsable de l'atteinte rénale, et de préparer une éventuelle transplantation (par exemple en corrigeant une anomalie des voies excrétrices). L'identification de la maladie

causale est également très importante par rapport au risque de récidive sur le greffon. La discussion des investigations utiles dépend de chaque cas particulier.

La prise en charge d'une MRC et son traitement ont plusieurs objectifs :

- apprécier le rythme évolutif de l'IRC et entreprendre les mesures diététiques ou médicamenteuses susceptibles de ralentir son évolution ;
- rechercher des facteurs d'aggravation, notamment lors d'une dégradation rapide de la fonction rénale ;
- maîtriser le mieux possible les manifestations extrarénales de la MRC, afin que le patient arrive dans le meilleur état possible au stade de la dialyse ou de la transplantation.

La qualité du suivi d'un malade rénal chronique a une importance considérable pour l'avenir. L'état clinique et métabolique du patient au moment où il aborde la période d'insuffisance rénale terminale détermine en grande partie le pronostic et la qualité de vie ultérieurs. Contrairement à une habitude encore trop répandue, le contact avec le néphrologue doit être établi précocement au cours de la MRC, et non au moment de la mise en route des thérapeutiques substitutives. Ceci est encore malheureusement le cas chez au moins 30 % des patients.

14.7.1 Traitement de la MRC aux stades 1 à 5

14.7.1.1 Mesures hygiénodiététiques

14.7.1.1.1 Protides et calories

Comme il a été mentionné plus haut, une restriction modérée en protéines est recommandée. Cependant, la restriction à 0,8–1 g/kg/j n'est pas toujours facile à suivre. La restriction protidique diminue également les apports en phosphore, ce qui est un aspect très positif.

Le risque majeur de la restriction protidique est la dénutrition, la restriction protidique doit être très encadrée par le suivi diététique pour prévenir la dénutrition. Pour éviter la dénutrition, la ration calorique doit être au moins égale à 30–35 calories/kg/j, ce qui permet d'éviter que les protides soient utilisés pour les besoins énergétiques. L'intervention régulière d'une diététicienne est souvent nécessaire, pour obtenir que les patients aient des apports suffisants.

14.7.1.1.2 Sodium

Les apports en sel doivent être modérés dans la MRC, ils permettent de mieux contrôler la pression artérielle et de diminuer la protéinurie. La mesure de la natriurèse des 24 heures permet d'évaluer la qualité du suivi du régime peu salé : 1 g de sel correspond à 17 mmol de sodium. La natriurèse attendue chez un patient suivant un régime apportant 4 à 6 g de sel est donc de 70 à 100 mmol environ.

Dans certains cas, lorsque des œdèmes majeurs sont présents, une restriction plus stricte avec un régime désodé à 2 g de sel par jour est nécessaire : associé à un traitement diurétique à une posologie adaptée à la MRC, c'est-à-dire à des doses d'autant plus élevées que la MRC est avancée, il permet le plus souvent d'obtenir une négativation de la balance sodée, et donc une perte d'eau extracellulaire.

14.7.1.1.3 Potassium

La restriction des apports alimentaires en potassium n'est généralement nécessaire qu'à un stade avancé de la MRC (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min environ). Cette restriction comporte la limitation de la consommation de fruits (surtout de fruits secs), de chocolat, de certains légumes (la cuisson dans deux eaux successives est conseillée). Les sels de régime contiennent des quantités importantes de potassium et doivent être évités. Une hyperkaliémie constatée à un stade précoce de la MRC (stade 3A) doit faire rechercher une autre cause telle qu'une acidose tubulaire de type IV, la prescription de diurétiques antikaliurétiques, l'absorption en grande quantité de sels de régime.

En cas de MRC évoluée, une acidose peut majorer l'hyperkaliémie, sa correction par des apports d'alcalins permet souvent de normaliser le potassium plasmatique.

14.7.1.1.4 Apports hydriques

La sensation de soif n'est pas modifiée par la MRC, même avancée. Les apports hydriques sont souvent spontanément suffisants pour compenser la polyurie osmotique de la MRC. Il est inutile de conseiller une cure de diurèse excessive qui peut, à un stade avancé de la MRC, induire une hyponatrémie.

14.7.1.1.5 Phosphore

Comme mentionné plus haut, l'élévation de la phosphorémie survient dès le stade 3B de MRC. Une restriction des apports alimentaires en phosphore est nécessaire. La source principale de phosphore est dans les aliments contenant des protéines animales (produits laitiers, fromages, viande) et dans les aliments industriels en général, le phosphore permettant d'améliorer le goût, de favoriser une meilleure conservation et d'augmenter la teneur en eau, donc le poids (exemple du jambon industriel). Certains sodas (Coca-Cola® notamment) contiennent des quantités importantes de phosphore, leur consommation doit être limitée chez le patient avec MRC.

14.7.1.1.6 Acidose métabolique

Comme indiqué plus haut, l'acidose métabolique favorise l'hyperkaliémie. Elle est également un facteur de perte minérale osseuse, de catabolisme protéique, et elle contribue probablement à la progression de la MRC. Il faut donc la corriger par l'apport d'alcalins sous la forme d'eau de Vichy® par exemple, ou de gélules de bicarbonate de sodium.

14.7.1.2 Autres mesures

14.7.1.2.1 Activité physique et sportive

Elle doit tenir compte de l'asthénie ressentie par le patient et de l'existence éventuelle d'une hypertension artérielle. L'asthénie ressentie est très variable. Certains patients ne se plaignent que d'une dyspnée d'effort alors même qu'ils ont une insuffisance rénale avancée et une anémie importante. D'autres sont profondément asthéniques alors que l'insuffisance rénale n'est encore pas très évoluée. Des facteurs psychiques

peuvent intervenir dans cette variabilité. Dans tous les cas de figure, il est souhaitable de maintenir autant d'activité physique que possible, entre autres pour maintenir l'état nutritionnel et l'état osseux, améliorer le contrôle tensionnel, diminuer le risque de dépression.

14.7.1.2.2 Activité professionnelle

Elle doit être maintenue au maximum, surtout s'il s'agit d'un malade jeune. Il est très important que les insuffisants rénaux chroniques ne s'installent pas dans un état d'invalidité chronique et abandonnent une activité professionnelle qu'ils auront beaucoup de mal à retrouver pendant la période de dialyse, et même après une transplantation réussie. Lorsqu'il s'agit d'une activité professionnelle comportant des efforts physiques pénibles, un reclassement professionnel peut être envisagé. L'intervention d'une assistante sociale est particulièrement utile, ainsi que l'aide éventuelle du médecin du travail.

14.7.1.2.3 Vaccinations

Elles peuvent pratiquement toutes être effectuées chez l'insuffisant rénal chronique. Certaines vaccinations mal tolérées (anti-typhoïdique, anti-fièvre jaune) sont évitées chez les sujets ayant une néphropathie immunologique active. La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise le plus tôt possible chez les patients atteints de MRC, du fait de l'immunodépression liée à la MRC. Le schéma actuel (deux injections à un mois d'intervalle suivi d'un rappel six mois après) peut être utilisé chez les sujets ayant une néphropathie et une fonction rénale normale. Un contrôle quantitatif des anticorps anti-HBS doit être effectué 15 jours à trois semaines après la dernière injection. Si les anticorps sont encore inférieurs à 50 UI/L, il faut poursuivre la vaccination par une quatrième voire une cinquième injection en contrôlant à chaque fois le taux des anticorps. Chez des patients ayant une insuffisance rénale avancée, il peut être nécessaire de recourir à des doubles doses de vaccin (trois, quatre ou cinq doubles doses), ce qui augmente d'autant le coût de cette vaccination. L'injection intradermique de petites doses de vaccin (0,25 mL tous les 15 jours) est parfois plus efficace. Une fois l'immunité contre l'hépatite B acquise, elle peut être maintenue par des rappels réguliers, effectués en fonction du titre des anticorps résiduels.

14.7.1.3 Médicaments contre-indiqués

L'insuffisance rénale peut modifier de nombreuses étapes du métabolisme d'un médicament, que ce soit son absorption, sa biotransformation, son volume de distribution, sa liaison aux protéines plasmatiques. C'est surtout l'accumulation de certains médicaments qui favorise leur toxicité chez l'insuffisant rénal. Celle-ci peut être rénale ou extrarénale. Elle peut enfin majorer certaines conséquences de l'insuffisance rénale.

14.7.1.3.1 Toxicité rénale

Les médicaments le plus souvent responsables ont été déjà cités pour la plupart (voir p. 236) : aminosides, AINS, IEC, produits de contraste iodés, sels de lithium.

14.7.1.3.2 Toxicité extrarénale

Des accidents peuvent être observés avec :

- des antibiotiques : aminosides (vertiges et surdité parfois irréversible), colimycine (paresthésie et troubles neurologiques), sulfamides (agranulocytose), pénicillines ou céphalosporines (convulsions) ;
- des sédatifs, neuroleptiques et antiémétiques : benzodiazépines, barbituriques d'action prolongée (troubles de la conscience), métoclopramide ou Primpéran® et métopimazine ou Vogalène® (syndromes extrapyramidaux survenant pour des doses parfois modérées), atropiniques (troubles psychiques), sels de lithium (troubles neurologiques centraux) ;
- des antidiabétiques : les biguanides sont formellement contre-indiqués dès que la clairance de la créatine s'abaisse vers 30 mL/min en raison du risque d'acidose lactique, leur posologie doit être réduite à partir du stade 3 de MRC. Les sulfamides hypoglycémiants, même à demi-vie courte, peuvent entraîner une hypoglycémie sévère dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Les glinides peuvent être utilisés même en cas de MRC évoluée. Le recours à l'insuline est souvent nécessaire, en sachant que les besoins en sont souvent réduits et que l'hypoglycémie survient facilement. La prescription des autres classes d'antidiabétiques oraux, analogues du GLP-1, gliptines, inhibiteurs des alphaglucosidases n'est en règle générale pas validée chez les patients avec MRC évoluée, dans la mesure où ils sont exclus des études cliniques initiales ;
- des digitaliques (nausées, vomissements, trouble de conduction cardiaque) : la digoxine, plus maniable grâce aux dosages sériques, est préférable à la digitaline.

14.7.1.3.3 Aggravation des conséquences de l'insuffisance rénale

Les diurétiques antikaliurétiques sont contre-indiqués dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min en raison du risque d'hyperkaliémie.

Les anticoagulants du type anti-vitamine K doivent souvent être utilisés à doses réduites chez des patients atteints d'IRC avancée, en raison des troubles de l'hémostase du syndrome urémique. Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées en traitement préventif curatif chez l'insuffisant rénal.

Les nouveaux anticoagulants oraux posent des problèmes spécifiques chez les patients avec MRC. Selon les recommandations de l'European Medicines Agency (EMA) :

- le dabigatran (Pradaxa®) est éliminé à 80 % par le rein, sa posologie doit être réduite en cas de MRC stade 3, il n'est pas approuvé à partir du stade 4. En cas de surdosage, il peut être éliminé par hémodialyse, du fait de sa faible liaison aux protéines ;
- l'apixaban (Eliquis®) n'est pas recommandé ;
- le rivaroxaban (Xarelto®) doit être utilisé à posologie réduite jusqu'au stade 4, il n'est pas autorisé au-delà.

14.7.1.4 Traitement médicamenteux de la MRC

14.7.1.4.1 Hypertension artérielle

14.7.1.4.1.1 Objectif de pression artérielle Les recommandations sont d'obtenir une pression artérielle à 140/90 mmHg chez tous les patients, avec une primauté à la pression systolique. Chez les patients ayant une protéinurie et chez les diabétiques,

une cible de 130/80 mmHg est recommandée par les sociétés savantes de néphrologues. Toutefois, ces recommandations sont basées sur des analyses a posteriori d'essais cliniques contrôlés. Elles ne sont donc pas du meilleur niveau de preuve, ce qui a conduit très récemment à leur remise en cause par les experts américains de l'hypertension artérielle, qui recommandent une cible de 140/90 mmHg pour tous les patients.

14.7.1.4.1.2 Objectif de réduction de protéinurie Chez les patients ayant une protéinurie, l'objectif est une réduction à 0,5 g/g de créatinine, soit 50 mg/mmol de créatinine ou environ 0,5 g/24 h chez un sujet de gabarit moyen. La réduction de la protéinurie est obtenue par la diminution de la pression artérielle et l'utilisation préférentielle des médicaments des classes IEC et sartans.

Presque tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés chez le MRC, à l'exception des diurétiques antikaliurétiques qui sont contre-indiqués :

- les IEC sont à prescrire en première intention dans la plupart des maladies rénales, sauf les diabétiques de type 2. Leur dose doit être réduite au cours de la MRC et ils doivent tous être utilisés avec les précautions d'usage, notamment correction d'une éventuelle hypovolémie avant traitement. Ils peuvent induire une toux chez 5 % des patients environ, il faut dans ce cas les remplacer par les sartans. Après leur prescription, il faut vérifier au bout d'une à deux semaines la kaliémie et la créatininémie : une augmentation de celle-ci de 25 à 30 % est acceptable, et témoigne d'une bonne efficacité du médicament. Une hyperkaliémie justifie la recherche d'apports excessifs ;
- les sartans ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 sont recommandés chez les diabétiques de type 2 en première intention, ils sont à utiliser de la même manière que les IEC, dans la mesure où ils ont le même potentiel de générer une insuffisance rénale fonctionnelle ;
- les inhibiteurs de la rénine peuvent être utilisés, avec théoriquement les mêmes avantages que les IEC et les sartans, avantages qui ne sont pas encore démontrés formellement en clinique ;
- les thiazides sont théoriquement contre-indiqués en cas de MRC stade 4. Des travaux cliniques ont montré qu'ils ont une efficacité natriurétique équivalente à celle des diurétiques de l'anse, ils peuvent être utilisés, notamment dans le cadre des associations à des IEC ou sartans, qui ont une meilleure efficacité, et permettent une meilleure observance ;
- les diurétiques de l'anse (furosémide ou Lasilix®, bumétamide ou Burinex®) peuvent être utilisés, à condition d'augmenter les doses au prorata de l'insuffisance rénale. Une dose trop élevée peut cependant entraîner une déplétion sodée et une insuffisance rénale fonctionnelle surajoutée, et il faut donc toujours préférer la dose minimale efficace ;
- les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants peuvent être utilisés sans difficulté particulière, de même que les antihypertenseurs centraux et les vasodilatateurs artériels périphériques. Ils ont toutefois une efficacité moindre que les IEC et les sartans dans le ralentissement de la progression de la MRC.

14.7.1.4.2 Troubles du métabolisme minéral

La prévention des troubles induits par les anomalies du métabolisme minéral, c'est-à-dire l'ostéodystrophie rénale et les calcifications vasculaires, repose essentiellement sur le maintien de la calcémie et de la phosphatémie dans les valeurs normales, et

la correction d'un éventuel déficit en vitamine D. Dès le stade 3 de MRC, il est nécessaire d'évaluer régulièrement le métabolisme minéral, en dosant calcémie, phosphorémie, vitamine D native (25-OH vitamine D3) et PTH. Il n'est pas recommandé en pratique courante de doser la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D_3, elle est constamment abaissée chez les patients ayant une MRC :

- le maintien de la calcémie à un taux normal (environ 2,25 mmol/L, sans dépasser 2,35 mmol/L) est obtenu grâce à l'administration de suppléments calciques, sous forme de carbonate de calcium le plus souvent (sachets de carbonate de calcium en poudre, sachets de Calcidia®, comprimés d'Orocal® ou de Caltrate®, sachets d'Eucalcic®). La dose de calcium élément est de 1 à 1,5 g/j ;
- la phosphorémie doit être maintenue à un taux normal, soit moins de 1,5 mmol/L. La restriction alimentaire en phosphore est assurée par un régime restreint en protéines. L'absorption intestinale du phosphore peut être diminuée par l'utilisation de chélateurs qui complexent le phosphore dans l'intestin et évitent ainsi son absorption. Ils sont de type calcique (cf. supra), ou non calciques comme le carbonate de sevelamer (Renvela®) ou le carbonate de lanthanum (Fosrenol®) ;
- la concentration de la 25-OH vitamine D_3 doit être supérieure à 30 µg/L : chez la plupart des patients, une supplémentation en vitamine D native est nécessaire, comme dans la population générale, sous la forme de cholécalciférol (Uvedose®, ZymaD®) notamment ;
- la PTH s'élève proportionnellement au degré d'altération de la fonction rénale. Dans la mesure où il existe une résistance à l'action de la PTH dans le cadre du syndrome urémique, il est souhaitable que la PTH soit à des taux supérieurs à la borne supérieure de la normale, la recommandation actuelle allant de deux à neuf fois, avec un niveau de preuve faible. Lorsque la PTH est très élevée, il peut être nécessaire d'utiliser les dérivés alpha-hydroxylés de la vitamine D comme l'alfacalcidol (Un-Alfa®) et le calcitriol (Rocaltrol®) : leur action est de freiner la sécrétion de PTH et d'augmenter l'absorption intestinale du calcium, mais ils favorisent également l'absorption du phosphore et donc l'hyperphosphorémie. Le contrôle de la phosphorémie est donc indispensable avant l'utilisation de ce type de supplémentation en vitamine D.

14.7.1.4.3 Anémie

Le traitement efficace de l'anémie de la MRC est l'administration d'érythropoïétine recombinante ou de molécules apparentées, qui sont regroupées sous le terme ASE (agents stimulateurs de l'érythropoïèse).

Avant d'utiliser un ASE, il est nécessaire d'éliminer une carence martiale (dosage de la ferritine, de la transferrine, du fer sérique et évaluation de la saturation de la transferrine), une carence en folates ou vitamine B12 (volume globulaire moyen et dosages sériques et intra-érythrocytaires si nécessaire), une anémie inflammatoire (*C-reactive protein* [CRP]).

Le traitement par ASE est indiqué lorsque les patients sont symptomatiques (asthénie, dysnée, angor) et que l'hémoglobinémie est inférieure à 11 g/dL ou lorsque l'hémoglobinémie est inférieure à 10 g/dL. La cible du traitement est une hémoglobinémie de l'ordre de 11 à 12 g/dL. Un traitement par le fer ou l'acide folique est indiqué en cas de carence avérée, ou de carence révélée par le traitement par ASE : il faut maintenir une ferritinémie supérieure à 100 µg/L ;

Les cibles d'hémoglobine ont été révisées à la baisse ces dernières années, car plusieurs études randomisées ont montré que chez les patients à risque cardiovasculaire important, les concentrations élevées d'hémoglobine étaient associées à une plus grande fréquence d'événements cardiovasculaires.

Les transfusions doivent être effectuées avec la plus grande parcimonie. Elles sont utilisées en cas d'urgence (anémie importante ou mal tolérée), sous forme de culots globulaires afin d'éviter la surcharge volémique. Les culots doivent être phénotypés et en principe déleucocytés. Deux culots, parfois trois, sont généralement suffisants, puisqu'il n'est pas nécessaire de ramener l'hémoglobine à des valeurs normales. S'il s'agit d'un sujet susceptible d'être un jour transplanté, il faut penser à effectuer les recherches d'anticorps lymphocytotoxiques à intervalles réguliers après la transfusion (voir chapitre « Transplantation rénale »).

14.7.1.4.4 Troubles digestifs

L'état buccodentaire doit être régulièrement surveillé afin d'éviter les stomatogingivites et les parotidites. En cas de troubles digestifs à type de nausées ou de vomissements, il faut systématiquement faire un ionogramme pour dépister des désordres hydroélectrolytiques (en particulier une hyponatrémie). Les antiémétiques comme le Primpéran® ou le Vogalène® doivent être évités. Le dompéridone ou Motilium® peut être utilisé à doses raisonnables. La fibroscopie gastrique est assez fréquemment effectuée en cas de nausées ou de gastralgies pour rechercher une gastroduodénite, un ulcère (faire des prélèvements à la recherche d'*H. pylori*). Le traitement des ulcères ou de la gastroduodénite est le même que chez le sujet à fonction rénale normale. Il faut cependant penser à réduire les doses d'antiacides et à éviter les pansements gastriques contenant de l'aluminium ou du magnésium. Le Gaviscon® peut uniquement être utilisé sous forme de suspension (les comprimés contiennent de l'aluminium).

La constipation assez fréquemment entraînée par le Kayexalate® peut être traitée par du Sorbitol® ou du Duphalac®.

14.7.1.4.5 Acidose et hyperkaliémie

Il est souhaitable de maintenir le taux des bicarbonates au-dessus de 22–23 mmol/L. L'alcalinisation peut être obtenue par absorption d'eau de Vichy (qui contient environ 4 g de bicarbonates par litre), ou de gélules de bicarbonate de sodium à faire préparer par le pharmacien. Le sodium associé au bicarbonate a un volume de distribution moindre que le sodium associé au chlore : la supplémentation en bicarbonate de sodium est compatible avec la restriction en sel, dans la mesure où elle n'induit pas d'augmentation franche du volume extracellulaire.

Comme mentionné précédemment, l'hyperkaliémie est le plus souvent corrigée par la restriction des apports et le traitement d'une acidose métabolique. Bien que les résines échangeuses d'ions du type Kayexalate® (échange de potassium contre du sodium) ou Resikali® (échange de potassium contre du calcium) soient très répandues, aucune étude n'a à ce jour apporté la preuve d'un bénéfice de ces médicaments en utilisation chronique, alors qu'ils peuvent avoir des effets indésirables graves, notamment digestifs.

14.7.1.4.6 Hyperuricémie

Il n'est pas établi que l'hyperuricémie soit un facteur d'aggravation de la MRC, des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement hypo-uricémiant dans la progression de la MRC. Pour le moment, dans la mesure où l'allopurinol peut entraîner des manifestations allergiques parfois sévères, il n'est prescrit que lorsque l'hyperuricémie s'accompagne de manifestations de goutte secondaire.

14.7.1.4.7 Troubles neuromusculaires

Les crampes peuvent être secondaires à des désordres hydroélectrolytiques (hypocalcémie, déshydratation) qui requièrent un traitement approprié.

Le seul traitement efficace de la polynévrite urémique est la dialyse intensive ou la transplantation.

Le traitement des troubles neuropsychiques centraux dépend évidemment de leur cause. Les pathologies psychiatriques graves peuvent poser des problèmes difficiles d'observance et d'acceptation des contraintes liées à la MRC.

14.7.1.4.8 Divers

L'infection urinaire doit être traitée avec les antibiotiques appropriés. En dehors des troubles du métabolisme phosphocalcique et notamment de l'hyperparathyroïdie, le prurit, favorisé par la sécheresse de la peau, est fréquent. En l'absence de cause précise, il peut être traité par la PUVAthérapie, ou l'application de lotions cutanées (Sédax®) ou les antihistaminiques (par exemple cétirizine ou Zyrtec®).

Le suivi de l'insuffisant rénal chronique nécessite une collaboration étroite entre néphrologue et médecin traitant. L'information du patient sur les différentes techniques de dialyse et la transplantation doit être donnée suffisamment tôt au patient, afin qu'il puisse choisir la méthode qui lui convient le mieux.

14.7.2 Épuration extrarénale

L'utilisation du rein artificiel dans l'insuffisance rénale aiguë réversible date de 1943, les premiers essais ayant débuté 20 ans plus tôt. Il a fallu attendre 1960 pour que l'hémodialyse itérative soit tentée par Scribner pour traiter des insuffisants rénaux chroniques au stade terminal. La dialyse péritonéale continue ambulatoire s'est développée à partir de 1976. Plus de 40 000 patients sont traités par épuration extrarénale en France.

14.7.2.1 Indications

Chez un patient ayant une MRC stade 5, la dialyse doit être débutée en urgence ou très rapidement lorsque les manifestations du syndrome urémique sont majeures, notamment dans les circonstances suivantes :

- œdème aigu du poumon, anasarque, surcharge hydrosodée majeure ne répondant pas aux diurétiques à forte dose, hypertension artérielle incontrôlée ;
- encéphalopathie urémique, neuropathie urémique ;
- péricardite ou pleurésie ;

- désordres électrolytiques majeurs tels qu'acidose métabolique, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie ;
- nausées, vomissements, dénutrition, saignement d'origine urémique.

Chez les patients suivis en néphrologie pour leur MRC, ces circonstances de début de dialyse en urgence doivent être évitées : de nombreux travaux ont montré qu'un des intérêts du suivi en néphrologie était de pouvoir maîtriser le moment du début de la dialyse, avec comme conséquences une mortalité, une morbidité et un stress moindres pour les patients.

L'indication du début de la dialyse repose sur l'évaluation de différents paramètres, dont le DFGe, qui ne doit par être le seul critère de décision, les autres critères étant cliniques (fatigue, anorexie en particulier aux viandes, dénutrition débutante, perte de poids, dyspnée, troubles du sommeil, etc.) et biologiques (anémie, désordres électrolytiques, urée plasmatique). Pour la plupart des patients, la dialyse devra être débutée à des DFGe entre 9 et 6 mL/min/1,73 m^2. Un début plus précoce est associé dans les registres à une mortalité plus importante, mais ceci peut correspondre à un biais par indication, les patients ayant les comorbidités les plus importantes étant dialysés plus tôt. Un essai thérapeutique a évalué l'intérêt de la dialyse précoce (DFGe $\geq$ 10 mL/min/1,73 m^2) par rapport à la dialyse plus tardive : aucun bénéfice de la dialyse précoce n'a été démontré.

Actuellement en France, la sélection des patients pour l'épuration extrarénale repose sur des motifs médicaux et sur les souhaits exprimés par les patients. Des patients en bon état général, âgés de 90 ans et plus, peuvent être traités par dialyse. Les contre-indications médicales sont les affections associées susceptibles d'être fatales à court terme, ou qui représentent une association incompatible avec l'adhésion à un programme de dialyse : cancer évolué au-delà de toute ressource thérapeutique, insuffisance cardiaque sévère responsable de syndrome cardiorénal majeur, syndrome hépatorénal, troubles des fonctions supérieures chez un sujet âgé, pathologies psychiatriques graves. La décision de dialyser ou non un patient doit être prise en fonction de critères médicaux objectifs, en respectant la volonté du patient, en conformité avec la loi, notamment en sollicitant les compétences d'une équipe extérieure si le choix d'un traitement conservateur, c'est-à-dire palliatif, est effectué.

14.7.2.2 Méthodes d'épuration extrarénale

14.7.2.2.1 Principes

L'épuration extrarénale nécessite une membrane semi-perméable et fait intervenir différents mécanisme de diffusion et d'ultrafiltration à travers celle-ci pour réaliser la dialyse (Figure 14.3).

La membrane semi-perméable utilisée peut être une membrane artificielle (hémodialyse) ou naturelle (dialyse péritonéale).

La diffusion est le principe physique utilisé pour l'hémodialyse et la dialyse péritonéale : lorsqu'on place d'un côté de la membrane semi-perméable le sang du patient, et de l'autre côté un liquide contenant des électrolytes (dialysat), les petites molécules telles que l'urée, la créatinine, le potassium, le phosphore, l'acide urique vont diffuser à travers la membrane jusqu'à l'équilibre de leurs concentrations.

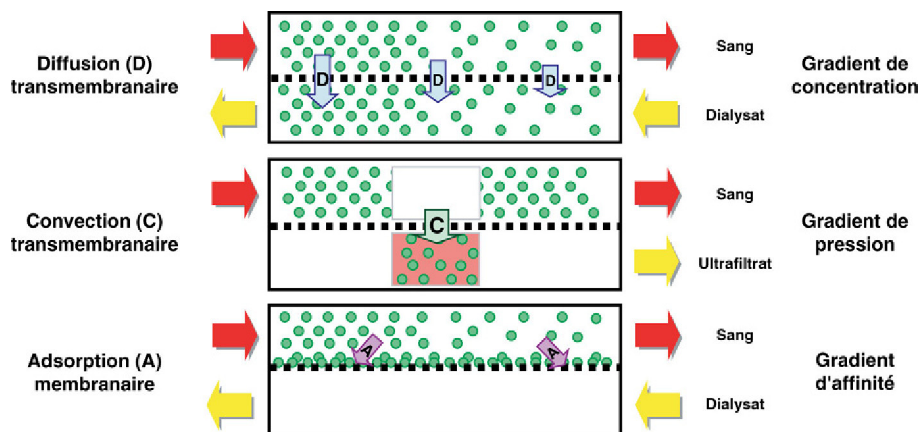


Figure 14.3 Principes physiques gouvernant les transferts de solutés dans un hémodialyseur.
Source : Extrait de *: Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-063-B-10. © 2006* Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

L'ultrafiltration est obtenue en hémodialyse en établissant un gradient de pression hydrostatique du compartiment sanguin vers l'extérieur, ce qui permet le transfert de l'eau et du sodium à travers la membrane de dialyse. En dialyse péritonéale, l'ultrafiltration est obtenue en augmentant l'osmolarité du dialysat par du glucose (il est absorbé lentement au travers de la membrane péritonéale au contraire de l'eau et du sodium), ou en augmentant la pression colloïde du dialysat (l'équivalent de la pression oncotique) avec des polymères du glucose non absorbés.

L'hémofiltration utilise le principe de l'ultrafiltration pour réaliser des échanges convectifs : de grandes quantités d'ultrafiltrat sont retirées et remplacées par un soluté de composition équivalente à celle du plasma. Les molécules dissoutes dans l'ultrafiltrat sont ainsi épurées, cette technique permet d'éliminer des molécules qui diffusent lentement.

L'adsorption permet d'éliminer certaines protéines qui s'adsorbent à la membrane de dialyse.

Ces différents mécanismes permettent ainsi d'éliminer les déchets azotés et de lutter contre l'hyperhydratation. Mais ils ne permettent évidemment pas de corriger les perturbations endocriniennes de la MRC, notamment l'anémie et les troubles osseux.

14.7.2.2.2 Hémodialyse

L'hémodialyse fait intervenir un circuit extracorporel, branché sur un accès aux vaisseaux, qui permet au sang de passer par un filtre dénommé hémodialyseur. Le dialysat est élaboré par un générateur de dialyse à partir d'eau ultra-pure et de concentrés, il est en contact avec le sang au travers de la membrane semi-perméable, permettant les échanges diffusifs et convectifs (Figure 14.4).

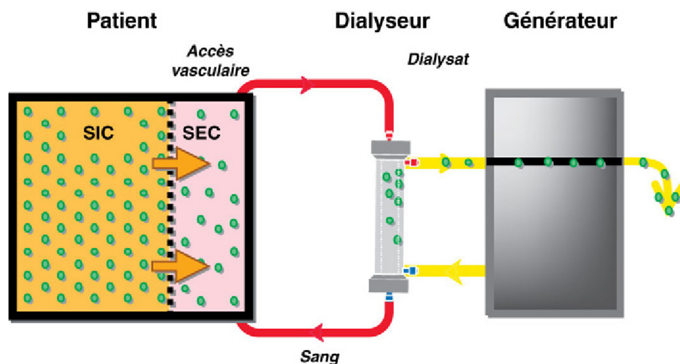


Figure 14.4 Épuration extrarénale par hémodialyse. Interface patient/hémodialyseur/générateur d'hémodialyse. SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire.
Source : Extrait de *: Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-063-B-10. © 2006* Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

14.7.2.2.2.1 Accès aux vaisseaux L'accès aux vaisseaux le plus utilisé est la fistule artérioveineuse, comportant une anastomose entre l'artère et la veine radiale. Confectionnée plusieurs semaines ou mois avant le début de l'hémodialyse (soit pour un DFGe de 15 à 20 mL/min/1,73 m^2 environ), de préférence au membre non dominant, elle peut, si le réseau veineux a été préservé auparavant et si elle est correctement utilisée, durer de nombreuses années. Lorsque la veine radiale est inutilisable, on peut utiliser des veines plus proximales. L'utilisation de la veine basilique nécessite souvent un premier temps d'anastomose et un deuxième temps de superficialisation, ce qui allonge le temps nécessaire à l'utilisation de cet abord. Il est également possible de réaliser des pontages artérioveineux à l'aide de matériaux synthétiques, notamment le Teflon® ou le Gore-Tex®. Le pontage est alors interposé entre l'artère radiale et la veine basilique par exemple, ou entre le début de l'artère radiale et une veine du pli du coude (sous forme d'anse).

Les complications des fistules artérioveineuses sont essentiellement représentées par la thrombose, la sténose et l'infection. La thrombose survient lorsque le débit est insuffisant, en raison du développement d'une sténose ou de la survenue d'une hypotension importante. Si elle est constatée précocement, elle peut être traitée par thrombolyse, mais risque de se répéter ultérieurement, surtout si elle se produit en amont d'une sténose.

Les hématomes au niveau des points de ponction doivent être évités autant que possible car ils peuvent favoriser la survenue de sténoses. Les sténoses sont visibles ou soupçonnées par l'augmentation de la pression veineuse, c'est-à-dire la pression mesurée dans le circuit de circulation extracorporelle avant le retour au patient. Ces anomalies doivent conduire à une échographie Doppler, puis à une opacification de l'abord vasculaire qui permet dans le même temps de réaliser une dilatation par voie endoluminale. La pratique de ces dilatations endoluminales répétées permet de conserver beaucoup plus longtemps certains abords vasculaires compromis par les sténoses ou les thromboses répétées.

L'infection est favorisée par le manque d'asepsie, les ponctions répétées. Elle doit être décelée et traitée très rapidement car elle peut donner des complications graves allant jusqu'à l'endocardite.

Chez les patients ayant une atteinte artérielle distale diffuse tels que les diabétiques, il peut survenir un syndrome de vol après création d'un abord vasculaire, surtout lorsque celui-ci est proximal. L'œdème du bras est en général dû à la sténose d'un gros tronc veineux (axillaire ou sous-clavier), éventuellement favorisée par les cathétérismes sous-claviers, qui sont pour cette raison proscrits chez les patients MRC. La fréquence de ces complications des abords vasculaires est faible chez un patient ayant un réseau veineux bien conservé, et dont l'abord vasculaire a été confectionné à temps ; certaines fistules artérioveineuses peuvent durer plus de dix ans. Par contre, elle augmente lorsque le réseau veineux est de mauvaise qualité ou que les veines ont été endommagées par des ponctions et des perfusions répétées. Des difficultés d'abord vasculaire peuvent conduire à des localisations inhabituelles telles que les abords vasculaires à la cuisse.

14.7.2.2.2.2 Les cathéters Lorsque le patient est vu trop tardivement et qu'aucun accès vasculaire n'a été créé, on peut être amené à commencer les séances de dialyse par cathétérisme des gros troncs veineux. Celui-ci peut être réalisé par mise en place d'un cathéter à double courant dans la veine jugulaire interne droite de préférence (son trajet, rectiligne, expose moins au risque de lésions de l'endoveine), ou par cathétérisme de la veine fémorale. Les cathéters utilisés pour l'hémodialyse ont un calibre important, avec une double lumière. Dans les circonstances d'urgence, ils sont en règle générale non tunnellisés. Lorsque l'utilisation doit être prolongée ou permanente, notamment en cas de difficulté pour ponctionner ou créer une fistule artérioveineuse ou une anse, la tunnellisation est indispensable, les cathéters peuvent être laissés en place de nombreux mois, voire plusieurs années.

14.7.2.2.2.3 Hémodialyseur L'hémodialyseur est l'élément dans lequel s'effectue la dialyse proprement dite. Le sang et le dialysat, circulant par deux circuits différents (voir plus loin), sont mis en communication par l'intermédiaire d'une membrane semi-perméable.

Les hémodialyseurs sont actuellement des dialyseurs capillaires. Il s'agit de cylindres en plastique rigide, d'environ 20 × 5 cm, contenant plusieurs milliers de fibres creuses. Le sang circule à l'intérieur des fibres creuses et le dialysat à l'extérieur. La surface d'échange est de l'ordre de 1,5 m^2 à plus de 2 m^2, ce qui correspond à la surface de filtration des glomérules chez l'homme.

Les membranes de dialyse ont des caractéristiques très variables (nature de la membrane, épaisseur, surface, perméabilité, biocompatibilité) qui influencent leur capacité d'épuration, d'ultrafiltration, d'adsorption et leurs interactions avec le sang. On distingue les membranes cellulosiques (acétate de cellulose) et les membranes synthétiques (polyacrylonitrile ou AN69, polysulfone, polyamide, etc.). La perméabilité hydraulique est très élevée (10 à 50 mL/min/mmHg) sur les membranes actuelles, ce qui nécessite des générateurs très précis dans la maîtrise de l'ultrafiltration (voir ci-dessous). Les membranes synthétiques permettent également l'épuration de solutés ayant des poids moléculaires élevés comme la β-2-microglobuline.

Les hémodialyseurs sont à usage unique en Europe, la réutilisation est permise dans d'autres pays comme les États-Unis.

14.7.2.2.2.4 Générateur Le générateur prépare et réchauffe le bain de dialyse en continu. Le dialysat est fabriqué à partir d'eau ultra-pure et d'une solution concentrée d'électrolytes. L'eau ultra-pure est obtenue par traitement de l'eau de ville afin de la débarrasser de constituants tels que le calcium ou l'aluminium, ainsi que des bactéries et de leurs résidus endotoxiniques. Ce traitement de l'eau est effectué par un système d'osmose inverse, après un prétraitement par filtration et adoucissement. L'installation d'osmose inverse doit éviter les eaux stagnantes facilitant la contamination, et faire l'objet d'un entretien et d'une surveillance très réguliers. Le concentré est dilué 37,5 fois par l'eau pure ainsi obtenue. Sa composition, notamment en calcium ou en potassium, peut varier. Il peut être enrichi en glucose. Le système tampon utilise le bicarbonate. Afin de limiter les risques de contamination bactérienne, le bicarbonate est le plus souvent introduit extemporanément grâce à des cartouches contenant du bicarbonate en poudre.

La composition finale du dialysat est proche du liquide extracellulaire, avec une teneur en potassium plus basse (de 2 à 3 mmol/L), un taux de calcium bas (généralement de 1,50 mmol/L, voire 1,25 mmol/L) puisque les échanges se font avec le calcium ionisé et non le calcium total. Le taux de sodium peut être modifié en cours de dialyse sur les générateurs actuels, éventuellement de façon programmable. Le dialysat idéal devrait être stérile et apyrogène.

Le générateur de dialyse comporte également un système de réchauffement avec contrôle de la température à 37 °C ou moins et de nombreux systèmes de contrôle : conductivimètre, débit du dialysat, détecteur d'air ou de fuite de sang.

La mesure du volume d'ultrafiltrat retiré au patient est très précise, de l'ordre de 10 mL : le volume d'ultrafiltrat est fixé en fonction de la différence entre le poids d'entrée et le poids théorique du patient déterminé par le néphrologue (voir plus loin).

14.7.2.2.2.5 Circuits sanguins et de dialysat Le circuit sanguin permet le passage du sang du patient par le dialyseur. Il s'agit d'une circulation extracorporelle dont le débit est assuré par une pompe à sang (pompe à galets). Ce débit est en moyenne de 300 à 350 mL/min. L'héparinisation du circuit est réalisée, soit par héparinisation classique (avec dose de charge initiale, puis le plus souvent perfusion continue, la dose totale étant de l'ordre de 0,7 mg/kg), soit par héparine de bas poids moléculaire (injection en début et en milieu de séance). Un détecteur d'air est placé sur le circuit de retour.

Lorsque l'abord vasculaire est une fistule artérioveineuse ou un pontage, les aiguilles doivent être placées à une certaine distance l'une de l'autre afin d'éviter la recirculation. En cas de ponction unique, une circulation discontinue, obtenue par clamp alternatif ou de préférence double pompe, permet alors de limiter la recirculation.

Le dialysat, réchauffé à 37 °C, traverse l'hémodialyseur à un débit de 500 à 750 mL/min et est ensuite évacué vers l'égout. La pression dans le circuit de dialysat peut être modifiée de façon à augmenter ou diminuer l'ultrafiltration (pression transmembranaire).

14.7.2.2.2.6 Hémofiltration et hémodiafiltration Ces deux variantes techniques de l'hémodialyse peuvent améliorer les performances de celle-ci et sa tolérance, mais nécessitent un appareillage particulier. Leur utilisation est reconnue et régie par des circulaires officielles.

L'hémofiltration utilise un hémodialyseur de très haute perméabilité, aboutissant à une ultrafiltration de plusieurs litres par heure. Le liquide extracellulaire ainsi soustrait doit être remplacé par un liquide de perfusion stérile, à l'aide d'un système permettant d'équilibrer de façon très précise les quantités réinjectées ou quantités soustraites. L'hémofiltration est dite post-dilutionnelle si l'infusat est injecté à la sortie de l'hémofiltre, prédilutionnelle si l'infusat est injecté en amont de l'hémofiltre. Elle peut être mixte, l'injection d'infusat se faisant à la fois en amont et en aval de l'hémofiltre. La quantité d'épuration par convection est déterminée par le volume d'ultrafiltrat obtenu.

L'hémodiafiltration combine l'hémofiltration avec la dialyse. La production « en ligne » du liquide de substitution permet d'en limiter le surcoût, mais les risques microbiologiques accrus imposent une surveillance bactériologique très stricte.

Ces deux techniques utilisant des hémodialyseurs de haute perméabilité comportent des risques de rétrofiltration. Le dialysat doit donc être parfaitement stérile et apyrogène. La stabilité hémodynamique semble meilleure et les performances sont augmentées, autorisant théoriquement des séances de dialyse de durée plus brève (deux heures et demi à trois heures).

14.7.2.2.2.7 Déroulement des séances Les séances d'hémodialyse durent en moyenne quatre heures, parfois plus. Elles se répètent trois fois par semaine pour la plupart des patients, mais de nombreuses alternatives sont possibles : la dialyse quotidienne (en général deux heures, six jours sur sept) permet d'éviter aux patients les restrictions liquidiennes et alimentaires de la dialyse tri-hebdomadaire, grâce à de meilleures performances d'épuration ; la dialyse longue nocturne (huit heures trois fois par semaine) permet un meilleur contrôle de la pression artérielle et des anomalies métaboliques ; chez les patients ayant des problèmes de tolérance hémodynamique de la dialyse, ou des prises de poids interdialytiques importantes, il est fréquent d'ajouter une quatrième séance de dialyse hebdomadaire. À l'inverse, dans les pays moins avancés, il est fréquent que le nombre des séances soit réduit à deux voire une par semaine, pour des problèmes de coût et de disponibilité des équipements.

Différents systèmes techniques permettent la sécurité de l'hémodialyse : des alarmes détectent la présence d'air dans le circuit, de sang dans le dialysat, des anomalies de la conductivité du dialysat ou de sa température, des modifications de la pression dans les lignes artérielles ou veineuses. Certaines de ces alarmes bloquent la pompe à galets du système extracorporel lorsqu'elles se mettent en route.

L'hypotension pendant la séance de dialyse est fréquente, surtout si le patient a beaucoup de poids à perdre. Elle nécessite une surveillance attentive de la séance d'hémodialyse car elle peut survenir rapidement et être mal tolérée. Cette hypotension peut être annoncée par un malaise, des bâillements ou des vomissements, et peut s'accompagner d'une convulsion si la chute de tension est très brutale. Elle réagit à la réduction du débit du circuit extracorporel et à la perfusion de soluté salé isotonique ou de macromolécules.

Les crampes surviennent en fin de dialyse lorsque les patients descendent en dessous de leur « poids sec » ou chez des malades ayant pris trop de poids entre chaque séance. Des épisodes fébriles peuvent être dus au passage d'endotoxines bactériennes dans le sang à partir d'un dialysat non stérile.

Certaines manifestations de bio-incompatibilité peuvent également être observées. Les membranes anciennes étaient responsables de réactions d'activation du complément à leur contact. D'autres réactions ont été rapportées : accidents allergiques dus à l'oxyde d'éthylène anciennement utilisé pour la stérilisation des hémodialyseurs, accidents anaphylactiques observés avec certaines membranes (AN69) chez des patients recevant des IEC.

La première séance de dialyse chez un insuffisant rénal chronique doit être brève, surtout si le taux d'urée sanguine est très élevé (pour éviter les syndromes de déséquilibre osmotique). Cette première séance d'environ deux heures peut être répétée le lendemain ou le surlendemain, en augmentant progressivement la durée jusqu'à la durée habituelle de quatre heures.

Il est important que l'ultrafiltration ne dépasse pas 1 à 1,2 kg/h. Les contraintes imposées au système cardiovasculaire par des pertes de poids plus importantes augmentent la mortalité d'origine cardiovasculaire à long terme. Or les causes cardiovasculaires rendent compte de 40 % environ des décès chez les patients dialysés. La durée de la séance doit être allongée si le poids à perdre est important.

14.7.2.2.3 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale utilise comme membrane semi-perméable le péritoine. Le dialysat est introduit dans la cavité péritonéale par un cathéter laissé à demeure. Les transferts d'eau et de solutés entre les vaisseaux irriguant la cavité péritonéale et le dialysat réalisent une dialyse « intracorporelle ». La solution de dialyse est renouvelée régulièrement.

La dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir ci-après) est utilisée depuis les années 1970 dans le traitement de la MRC. Les perfectionnements techniques de cette méthode ont amélioré sa sécurité et favorisé son développement.

14.7.2.2.3.1 Accès au péritoine L'accès au péritoine est réalisé par un cathéter souple de 25 à 30 cm de longueur. Ce cathéter est mis en place grâce à une intervention chirurgicale, souvent en cœlioscopie. Celle-ci permet de positionner le segment intrapéritonal, perforé de petits trous pour faciliter le drainage, dans le cul-de-sac de Douglas. Un trajet sous-cutané est imprimé au cathéter. Le segment sous-cutané de celui-ci comporte le plus souvent une collerette en Dacron® à chaque extrémité, ce qui permet une meilleure étanchéité et une diminution du risque infectieux. L'émergence du cathéter est généralement latérale. Son segment externe est relié à un prolongateur muni d'un bouchon stérile. Cette partie externe doit être enroulée et immobilisée sur la peau afin d'éviter toute traction intempestive du cathéter.

14.7.2.2.3.2 Solutions de dialyse péritonéale Elles doivent être stériles et apyrogènes. Leur composition est voisine de celle d'un dialysat pour hémodialyse. Le système tampon est constitué par du lactate, ou du bicarbonate dans les formules

récentes. L'ultrafiltration peut être modulée en augmentant la concentration de glucose. Il existe ainsi des liquides isotoniques ou hypertoniques. L'utilisation de liquides hypertoniques doit être limitée car elle est irritante pour le péritoine et apporte de grandes quantités de glucose. Il existe maintenant des solutions contenant d'autres agents osmotiques comme l'icodextrine, qui est un polymère de glucose voisin de l'amidon (Extraneal®). Certaines solutions de dialyse péritonéale sont également enrichies en acides aminés.

Les solutions de dialyse péritonéale sont habituellement fournies sous forme de poches souples de 2 L. Leur volume peut varier suivant les besoins. La paroi des poches est transparente de façon à pouvoir vérifier la limpidité du liquide. Les poches sont incomplètement remplies, ce qui permet le recueil éventuel d'un certain volume d'ultrafiltrat. Les poches de dialysat sont munies d'un système permettant l'injection de divers produits (antibiotiques, héparine). Il existe également des poches de plus grand volume (5 L) destinées spécifiquement aux cycleurs (voir plus loin).

14.7.2.2.3.3 Modalités de la dialyse péritonéale Elles sont nombreuses et permettent d'adapter la prescription de dialyse péritonéale à l'état clinique et aux souhaits du patient, ainsi qu'à son degré d'autonomie. L'efficacité de la dialyse péritonéale est inférieure à celle de l'hémodialyse en termes de performance d'épuration ; la durée du traitement doit donc être beaucoup plus longue. La persistance d'une faible fonction rénale dite résiduelle avec conservation de la diurèse augmente les performances de cette technique.

14.7.2.2.3.3.1 Dialyse péritonéale continue ambulatoire Elle comporte trois ou quatre échanges quotidiens. Des poches de 2 L en moyenne sont infusées dans le péritoine. Après un temps de contact de quelques heures, le liquide est évacué par gravité. Le nombre d'échanges quotidiens, la quantité de liquide infusée (il existe notamment des poches de 2,5 ou 3 L) peuvent varier en fonction des besoins. Suivant les cas, un temps de diffusion est prévu pendant la nuit (ventre plein), ou le dialysat est évacué avant la nuit (ventre vide). L'utilisation d'un liquide hypertonique permet d'obtenir une ultrafiltration si nécessaire (sans dépasser une poche par jour).

Les systèmes de connection avec des lignes en Y avec double poche permettent le rinçage de la connection avec du dialysat neuf avant l'injection, ce qui diminue le risque de contamination bactérienne. Ce système est le plus utilisé chez les patients ambulatoires et autonomes. Une connection simple avec désinfection du point de connection par ultraviolets (système UV flash®) est fréquemment utilisée chez des sujets moins autonomes, ou lorsque l'intervention d'une infirmière libérale est nécessaire.

14.7.2.2.3.3.2 Dialyse péritonéale automatisée Elle nécessite l'utilisation d'un cycleur automatique permettant trois à cinq échanges de dialysat pendant la nuit. Un échange supplémentaire est assuré pendant la journée en laissant le dialysat en place dans l'abdomen. Il existe des cycleurs automatiques de petite taille faciles à manipuler, permettant de réaliser ces échanges nocturnes avec un minimum d'encombrement.

14.7.2.2.3.3.3 Autres modalités L'utilisation des cycleurs automatiques permet des variations techniques intéressantes, notamment lorsque la perméabilité du péritoine est diminuée : dialyse péritonéale fluctuante, à volume résiduel variable, etc.

14.7.2.2.3.4 Complications Les principales complications de la dialyse péritonéale sont l'infection péritonéale et la dénutrition.

14.7.2.2.3.4.1 Infections péritonéales La péritonite, qui est une contamination du dialysat péritonéal, demeure la complication la plus fréquente de la dialyse péritonéale, sa fréquence a beaucoup diminué avec l'amélioration des systèmes de connection. La fréquence de ces épisode est actuellement d'environ un épisode tous les trois ans, parfois moins. Dans la plupart des cas, les germes pénètrent dans le péritoine à la suite d'une faute d'asepsie lors des manipulations, plus rarement, le péritoine peut être contaminé à la suite d'une infection du tunnel sous-cutané suivant le trajet du cathéter. Dans ces circonstances, on trouve un germe cutané, le plus souvent un staphylocoque. Plus rarement, le germe est d'origine digestive, témoignant d'une infection d'un viscère intrapéritonéal ou d'une translocation bactérienne. Les infections transmises par voie hématogène sont exceptionnelles.

La péritonite est annoncée par l'apparition d'un liquide de dialyse trouble. Le patient doit d'ailleurs vérifier systématiquement la limpidité du dialysat effluent. Les douleurs abdominales sont très fréquentes. Elles peuvent s'associer à des nausées, de la fièvre, une diarrhée, un problème de drainage du liquide de dialyse. La constatation d'un liquide trouble doit immédiatement conduire à réaliser un examen cytobactériologique qui montre un liquide riche en éléments (plus de $50/mm^3$) comportant de nombreux polynucléaires, et des germes dont la sensibilité aux antibiotiques est systématiquement étudiée.

L'étude bactériologique du liquide de dialyse péritonéal nécessite un laboratoire compétent et accoutumé à ce type de pathologie. Des protocoles précis doivent être mis au point pour les prélèvements de liquide, et leur mise en culture. Ces dernières doivent être conservées longtemps pour mettre en évidence d'éventuels germes à croissance lente. Les germes les plus souvent observés sont les staphylocoques, les colibacilles, les klebsielles. Plus rarement, peuvent être observées des infections à levures ou à mycobactéries. Dès le prélèvement bactériologique effectué, le traitement est entrepris. Il comporte la poursuite des lavages péritonéaux (avec plusieurs échanges initiaux rapides, sans temps de contact), et l'administration d'antibiotiques par voie intrapéritonéale ou générale. Différents protocoles thérapeutiques sont utilisés. Les antibiotiques sont injectés directement en intrapéritonéal, ce qui permet d'obtenir des concentrations locales plus élevées que par les voies orale et parentérale.

L'antibiothérapie probabiliste doit couvrir à la fois les germes Gram positif et Gram négatif. Les germes Gram positif peuvent être couverts par la vancomycine ou une céphalosporine, et les germes Gram négatif par une céphalosporine de troisième génération ou un aminoglycoside.

Le traitement antibiotique est adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme. La durée totale du traitement est de l'ordre de sept à dix jours. L'inflammation du péritoine entraîne souvent une résorption du dialysat et une perte d'ultrafiltration dont il faut tenir compte, et une fuite importante de protéines favorisant la dénutrition.

L'infection péritonéale guérit dans la plupart des cas sans séquelle. Certaines formes peuvent être plus graves, par suite d'un diagnostic trop tardif, ou en raison d'un germe particulièrement pathogène (staphylocoque doré résistant). La péritonite fongique ou tuberculeuse nécessite un traitement particulier. Une récidive rapide de

l'infection péritonéale au même germe suggère un foyer infectieux local, notamment une infection du tunnel sous-cutané du cathéter. Des épisodes d'infection péritonéale répétés peuvent entraîner une altération de la perméabilité du péritoine obligeant à abandonner la technique. La prévention de ces infections revêt donc une importance capitale.

La péritonite encapsulante, souvent mortelle, a heureusement pratiquement disparu depuis l'utilisation de lactate comme tampon dans le dialysat en remplacement de l'acétate, et la diminution de la fréquence des épisodes de péritonite grâce aux progrès des systèmes de connection.

14.7.2.2.3.4.2 Dénutrition La dialyse péritonéale entraîne une déperdition protidique de plusieurs grammes de protéines par jour (environ une dizaine). Cette déperdition augmente considérablement en cas de péritonite. Une malnutrition protéique peut donc survenir si les apports alimentaires ne sont pas suffisants. Cette complication est particulièrement à craindre chez les sujets âgés, où la perte d'appétit favorisée par l'apport permanent de glucose par le dialysat est fréquente.

14.7.2.2.3.4.3 Autres complications L'infection de l'orifice de sortie du cathéter péritonéal et du tunnel sous-cutané doit être prévenue par des soins d'émergence attentifs, une bonne fixation du cathéter sur la paroi abdominale pour lui éviter toute traction. Elle est traitée par antibiotiques locaux et éventuellement généraux. L'infection chronique du cathéter peut être à l'origine de péritonites à rechutes et peut nécessiter l'ablation du cathéter et son remplacement.

D'autres complications pariétales peuvent survenir : hernies inguinales ou ombilicales, qui doivent être détectées avant l'implantation du cathéter, mais peuvent parfois survenir en cours de traitement et indiquer un geste chirurgical ; hydrocèle ; fuite du dialysat.

La présence de glucose dans le dialysat peut favoriser la survenue d'une obésité et d'une hypertriglycéridémie.

La perte de perméabilité du péritoine peut survenir après plusieurs années de traitement, parfois plus précocement, notamment lorsque des épisodes d'infection péritonéale surviennent de façon répétée. Elle s'accompagne de l'apparition de plaques de fibrose sur la membrane péritonéale et d'adhérences. Elle se manifeste par une surcharge hydrosodée difficile à contrôler malgré les mesures diététiques d'utilisation de solutions hypertoniques. Elle doit être dépistée par des mesures systématiques et régulières de la perméabilité péritonéale.

14.7.2.3 Organisation de l'épuration extrarénale

Il existe de très nombreuses méthodes de dialyse qui peuvent être proposées aux patients. Ces méthodes ne doivent pas être opposées les unes aux autres. Elles peuvent être plus particulièrement indiquées chez un patient à un moment donné, pour des raisons médicales ou de choix personnel. Par la suite, il faut que le patient ait la possibilité de changer de technique pour des raisons qui peuvent être aussi médicales ou de choix personnel. C'est pourquoi il est souhaitable qu'une équipe néphrologique développe au maximum les différentes modalités d'épuration extrarénale afin de répondre aux besoins des patients.

L'hémodialyse peut être faite en centre, public ou privé. Il en existe actuellement plus de 300 en France. Dans les centres d'hémodialyse, un néphrologue est présent pendant toute la séance, le niveau maximal de sécurité est exigé, avec la possibilité de transfert rapide en réanimation. Ce type de structure est destiné à la mise en œuvre de la dialyse, au repli, et à la prise en charge des patients ayant le plus de comorbidités. Le coût de la dialyse en centre est de l'ordre de 60 000 à 80 000 € par an par patient.

L'hémodialyse peut être réalisée à domicile. Cette technique nécessite l'intervention d'un tiers et une formation de deux à trois mois pour la maîtriser. Le coût est très inférieur à celui de la dialyse en centre, et le patient bénéficie d'horaires plus souples. Après une phase de déclin les deux dernières décennies, la dialyse à domicile suscite un regain d'intérêt, du fait de la possibilité de dialyser six jours sur sept, avec les avantages signalés plus haut. Des machines spécifiques, simplifiant le processus de la dialyse, sont proposées par différents fabricants.

L'hémodialyse peut être effectuée dans des unités d'autodialyse. Celles-ci étaient conçues initialement comme des substituts de domicile pour que les patients puissent effectuer eux-mêmes leur traitement, dans le cadre de l'autodialyse simple. Les patients ayant suivi une formation pour la dialyse à domicile peuvent s'y dialyser sur un générateur qui leur est fourni, comme pour la dialyse à domicile, par une organisation gérant la dialyse extrahospitalière. Dans les unités d'autodialyse assistée, une infirmière aide les patients à se brancher et se débrancher, et gère l'organisation matérielle de l'unité. Les patients sont vus par les médecins en consultation, chaque antenne étant visitée par un médecin au moins une fois par mois. Le coût est inférieur de 30 % environ à celui de l'hémodialyse en centre.

Les unités de dialyse médicalisée sont des structures intermédiaires entre les unités d'autodialyse assistée et les centres d'hémodialyse. Les médecins voient les patients à chaque séance, mais ne sont pas présents en continu. Ce type de structure est une spécificité française.

La dialyse péritonéale est une technique essentiellement extrahospitalière, que ce soit en dialyse péritonéale continue ou en dialyse péritonéale automatisée. Le coût de cette technique est à peu près équivalent à celui de l'autodialyse.

Les contre-indications absolues à la dialyse péritonéale sont rares. Il s'agit essentiellement d'éventrations majeures, de cloisonnements consécutifs à des interventions abdominales multiples, d'insuffisance respiratoire grave. L'apprentissage de la technique est beaucoup plus rapide que pour l'hémodialyse à domicile (moins d'une semaine). La technique donne de meilleurs résultats chez les patients ayant encore une fonction rénale résiduelle et représente donc une excellente technique de première intention, notamment pour les sujets jeunes en attente de transplantation rénale. Lorsqu'il s'agit de patients non autonomes ou ayant un handicap visuel, cette technique peut être réalisée avec l'aide d'une infirmière à domicile.

Les seules contre-indications de l'hémodialyse sont représentées par l'impossibilité absolue de confectionner un abord vasculaire, un angor très instable, une insuffisance cardiaque majeure, en sachant que l'insuffisance cardiaque s'améliore très souvent après quelques séances d'hémodialyse déplétives.

Le traitement conservateur de la MRC évoluée doit être discuté pour les patients très âgés et ceux présentant des comorbidités majeures, en concertation avec le

patient, sa famille et une équipe médicale n'appartenant pas à l'unité de néphrologie, selon la loi en vigueur. Une fin de vie sans souffrance est possible pour les patients avec MRC évoluée.

14.7.2.4 Régime et traitement du dialysé

L'épuration extrarénale corrige en partie les troubles métaboliques de la MRC, mais ne corrige pas les troubles endocriniens résultant de la destruction néphronique. Des mesures thérapeutiques et diététiques restent donc nécessaires. Leur adéquation peut être jugée sur un bilan fait annuellement (Tableau 14.5), en plus des examens de routine.

14.7.2.4.1 Régime

La nutrition est un problème très important chez les dialysés. Dans certaines études, une dénutrition est observée chez près de 30 % des patients en dialyse. Cette dénutrition est particulièrement à craindre chez les sujets âgés et les sujets traités par dialyse péritonéale. L'apport en protides doit donc être au moins de 1,2 g/kg/j et plus élevé dans certains cas (par exemple lors de la survenue d'une péritonite chez un dialysé péritonéal). Les apports caloriques doivent être d'au moins 30 kcal/kg/j, voire plus chez les sujets actifs.

Les apports de sel et d'eau doivent être limités, surtout chez les patients n'ayant plus de diurèse résiduelle. La restriction des apports de sel permet de limiter la sensation de soif : elle est impérative chez tous les dialysés, car les apports en sel conditionnent la prise d'eau, qui doit elle-même être limitée à 500 mL en sus de la diurèse résiduelle. La diurèse résiduelle peut être conservée longtemps chez certains patients

Tableau 14.5 Surveillance systématique d'un dialysé

Chaque mois
Avant et après dialyse : urée, créatinine, ionogramme plasmatique avec et bicarbonates
Glycémie, protides, bilan phosphocalcique, acide urique
Numération formule, plaquettes, fer sérique avec saturation, ferritine, transferrine
Chaque trimestre
Albuminémie
Parathormone, 25-(OH) vitamine D3
Hémostase
Enzymes hépatiques
Recherche d'anticorps anti-HLA en cas d'inscription sur la liste de transplantation
Chaque semestre
Sérologie de l'hépatite B, de l'hépatite C, VIH. ARN hépatite C
Aluminémie
Hémoglobine glyquée A1C chez le diabétique
Chaque année
Bilan thyroïdien
Échographie cardiaque
Échographie rénale à la recherche de cancer

en dialyse péritonéale. Elle a par contre tendance à diminuer après quelques semaines de traitement par hémodialyse. Dans certains cas, il est possible de la maintenir grâce à de fortes doses de diurétiques de l'anse (250 à 500 mg de furosémide par exemple). La prise de poids entre deux dialyses ne doit pas excéder 2 à 3 kg. Des prises de poids et des ultrafiltrations importantes au cours des séances de dialyse compromettent leur tolérance et augmentent le risque cardiovasculaire à long terme.

Le « poids sec », ou poids de sortie de dialyse correspond au poids du patient normalement hydraté. Il doit être évalué par déplétion progressive en début de traitement et doit être réévalué régulièrement. La détermination du poids sec repose habituellement sur des critères cliniques et biologiques. L'apparition de chutes de pression artérielle en fin de dialyse, de crampes, d'une élévation des protides totaux avant dialyse indiquent que le poids sec est légèrement dépassé. Les ajustements se font par paliers de 500 g environ. Certaines techniques comme l'impédancemétrie corporelle peuvent permettre d'évaluer le poids sec avec davantage de précision. Le poids sec peut augmenter chez de nombreux patients par suite de l'amélioration de l'état général et de la reprise de l'appétit. Chez d'autres patients, notamment à l'occasion d'affections intercurrentes, le poids sec peut diminuer. C'est dans ces conditions qu'une surcharge hydrosodée peut se développer insidieusement, avec apparition d'une hypertension artérielle, d'une orthopnée nocturne, voire d'un œdème pulmonaire précédant une séance de dialyse. L'ultrafiltration ne doit pas dépasser 1 à 1,2 L par heure au cours d'une séance de dialyse (ou d'hémodiafiltration). Chez certains patients, la difficulté à observer une restriction hydrique stricte, parfois sous-tendue par des phénomènes dépressifs, aboutit à des prises de poids considérables empêchant le maintien du poids sec. Il peut survenir alors une hypertension artérielle, des œdèmes pulmonaires à répétition, voire une péricardite. La détermination et le maintien du poids sec doivent également être réalisés chez les patients traités par dialyse péritonéale. Ceci est beaucoup plus facile à obtenir lorsqu'une diurèse résiduelle persiste.

La restriction des apports de potassium est une mesure contraignante, mais vitale, chez la plupart des dialysés. Une hyperkaliémie induite par un apport massif de potassium (chocolat ou cacahuètes) peut être mortelle. Le taux de potassium est donc surveillé régulièrement et, s'il reste élevé malgré les mesures diététiques, un traitement par Kayexalate® ou Resikali® peut être prescrit.

Il faut également limiter des apports excessifs de phosphore (essentiellement sous forme de laitages ou de fromage) afin d'éviter une hyperphosphatémie. En effet, l'épuration du phosphore est assez médiocre en hémodialyse et l'apport de chélateurs du phosphore peut être insuffisant pour contrôler une hyperphosphatémie importante.

Ces mesures diététiques, souvent contraignantes, justifient l'intervention régulière de diététiciennes dans les unités d'épuration extrarénale et un suivi diététique régulier.

14.7.2.4.2 Traitement médicamenteux

14.7.2.4.2.1 Hypertension artérielle Dans la plupart des cas, l'hypertension artérielle est contrôlée par la réduction progressive de l'hyperhydratation extracellulaire. Quelques semaines après le début du traitement par épuration extrarénale, on peut ainsi réduire la dose des antihypertenseurs et dans certains cas les arrêter. Il peut être

nécessaire de maintenir un traitement antihypertenseur chez certains patients dont la pression artérielle reste élevée malgré la correction de l'hypervolémie. Les antihypertenseurs habituels peuvent être utilisés, en adaptant les doses en fonction de l'atteinte des objectifs tensionnels. Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés, sauf les diurétiques s'il n'y a pas de diurèse résiduelle. La préférence va aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine et aux dihydropyridines, du fait de leurs effets cardio- et vasculoprotecteurs.

La survenue d'une hypertension artérielle chez un patient dialysé doit conduire à envisager en premier lieu la réduction du poids sec avant d'introduire ou de renforcer un traitement antihypertenseur.

14.7.2.4.2.2 Anémie La dialyse ne corrige pas l'anémie de l'insuffisant rénal, puisque celle-ci est essentiellement due à un déficit en érythropoïétine. Cependant, l'épuration de certaines substances toxiques contenues dans le sérum urémique permet d'allonger la durée de vie des hématies et entraîne souvent une augmentation de l'hémoglobine. L'amélioration de l'anémie ainsi obtenue est variable. Certains patients ont un taux d'hémoglobine presque normal. Il s'agit en particulier de patients atteints de polykystose rénale, chez qui une certaine sécrétion d'érythropoïétine endogène persiste. D'autres restent très anémiques. Un déficit en fer doit être recherché. Il peut être favorisé par un saignement occulte, des pertes de sang lors des séances d'hémodialyse. L'anémie peut également être majorée par un déficit en folates ou en vitamines B_{12}, un syndrome inflammatoire, une hyperparathyroïdie secondaire, une intoxication aluminique. L'utilisation de l'érythropoïétine recombinante a représenté un progrès considérable dans la prise en charge de l'anémie des dialysés. Différentes spécialités existent, avec des demi-vies courtes (époïétines alpha et bêta), ou longues (Aranesp®, Mircera®), avec des efficacités similaires. Le traitement est indiqué lorsque l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL environ ou lorsque l'anémie est mal tolérée. L'érythropoïétine est administrée par voie intraveineuse en hémodialyse et par voie sous-cutanée pour les patients en dialyse péritonéale ou avec une MRC avancée. Il est souhaitable de commencer par une dose faible et d'augmenter les doses par paliers de trois à quatre semaines, de façon à obtenir une correction progressive de l'anémie. Une ascension trop rapide du taux d'hémoglobine peut en effet entraîner une poussée d'hypertension artérielle, surtout chez les patients ayant une hypertension artérielle mal contrôlée avant la mise en route du traitement, et des thromboses de l'accès vasculaire par suite d'une augmentation de la viscosité sanguine. Le taux d'hémoglobine recherché se situe entre 10 et 12 g/dL. Ce taux est suffisant pour entraîner une amélioration remarquable de l'état général, et le risque d'effets secondaires augmente lorsque l'hémoglobine est à des concentrations plus élevées. La dose d'entretien d'érythropoïétine nécessaire pour maintenir ce taux est très variable suivant les individus.

Avant la mise en route du traitement par érythropoïétine, il convient de s'assurer que la pression artérielle est normale ou bien contrôlée par un traitement médicamenteux. L'état des réserves en fer doit être très régulièrement surveillé, car il est très souvent nécessaire d'administrer du fer en cours de traitement, par voie orale ou injectable. L'appréciation des réserves en fer nécessite souvent l'appréciation conjointe de plusieurs marqueurs : ferritine, fer sérique et taux de saturation, éventuellement

transferrine. La carence martiale est la cause la plus fréquente de résistance au traitement par érythropoïétine. Les autres causes de résistance au traitement sont l'existence d'un syndrome inflammatoire, l'hyperparathyroïdie secondaire, l'intoxication aluminique, la présence d'anticorps anti-érythropoïétine avec érythroblastopénie.

Au total environ 85 % des patients traités par épuration extrarénale reçoivent de l'érythropoïétine en France.

14.7.2.4.2.3 Métabolisme phosphocalcique La prévention de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'ostéodystrophie rénale doit être poursuivie chez les sujets traités par épuration extrarénale. Elle repose sur les mêmes principes que chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé. L'hyperphosphatémie est le plus souvent due à des facteurs diététiques ou à une mauvaise compliance au traitement par les chélateurs du phosphore. Elle peut également être favorisée par une hyperparathyroïdie importante libérant du calcium et du phosphore de l'os. L'hyperphosphatémie augmente le produit calcium-phosphore et peut entraîner des manifestations cliniques (prurit, œil rouge) et surtout des calcifications des parties molles, vasculaires avec médiacalcose et plus rarement périarticulaires.

L'hyperparathyroïdie secondaire est mise en évidence par l'ascension de la calcémie, des phosphatases alcalines et de la PTH. L'échographie des parathyroïdes montre une hyperplasie des quatre glandes parathyroïdes, avec parfois une glande plus volumineuse en cas d'hyperparathyroïdie tertiaire. Les radiographies osseuses mettent en évidence des lésions de résorption ostéoclastiques aux extrémités des phalanges, à l'extrémité des clavicules, sur la voûte du crâne. Il peut également exister des calcifications vasculaires et des parties molles.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire du dialysé est complexe, avec comme possibilités thérapeutiques :

- le contrôle de la phosphorémie par les chélateurs et ;
- la modulation des apports en calcium, per os et par la teneur du bain de dialyse en calcium ;
- l'utilisation de la vitamine D : nécessité d'une bonne réplétion en 25-OH vitamine D. L'utilisation de dérivés hydroxylés en 1-alpha est possible pour freiner la sécrétion de PTH, si la phosphorémie est bien contrôlée. En effet, ils majorent l'absorption du phosphore par l'intestin, ce qui peut compromettre leur efficacité thérapeutique. La voie injectable n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure à celle de la forme orale ;
- l'utilisation d'un calcimimétique : le cinacalcet (Mimpara®) se fixe au récepteur des cellules parathyroïdes au calcium et freine la sécrétion de PTH. Il a permis de réduire très nettement le recours à la parathyroïdectomie, mais n'a toutefois pas permis de réduire la mortalité cardiovasculaire des dialysés. Il n'est pas indiqué chez les patients non dialysés (MRC évoluée et transplantés) ;
- la parathyroïdectomie est beaucoup moins utilisée depuis la disponibilité du cinacalcet. L'hyperparathyroïdie est le plus souvent une hyperplasie diffuse qui conduit à procéder à une parathyroïdectomie des 7/8, enlevant trois parathyroïdes et la moitié de la quatrième. La calcémie s'abaisse souvent de façon importante après l'intervention, ce qui nécessite des apports de calcium et de vitamine D pendant plusieurs semaines.

14.7.2.4.2.4 Protection contre l'hépatite B Elle doit être maintenue par les rappels de vaccin lorsque le taux des anticorps descend en dessous de 50 UI/L. L'injection intradermique de vaccin permet d'obtenir une meilleure réponse.

14.7.2.5 Résultats de l'épuration extrarénale chronique

14.7.2.5.1 Mortalité, morbidité et qualité de vie

La survie des patients traités par épuration extrarénale en France est l'une des meilleures du monde, elle est toutefois très inférieure à celle du Japon. L'espérance de vie est variable en fonction de l'âge, elle est quasi identique pour les femmes et les hommes. Ainsi, selon un exemple tiré du rapport annuel 2012 du registre REIN, à 30 ans en France, une femme dialysée a une espérance de vie de 22 ans et peut donc espérer vivre jusqu'à environ 52 ans alors qu'une femme greffée peut espérer vivre encore 42 ans et donc atteindre l'âge de 72 ans. Dans la population générale au même âge, l'espérance de vie est de 55 ans, une femme de 30 ans peut donc espérer vivre jusqu'à 85 ans.

La survie des patients traités par épuration extrarénale est nettement inférieure à celle des patients transplantés, il faut donc absolument privilégier la transplantation rénale dont les indications se sont élargies au fil des années.

La principale cause de mortalité chez les dialysés est cardiovasculaire. Elle représente près de 50 % des cas. Il s'agit essentiellement de morts subites, d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus myocardiques, d'insuffisances cardiaques graves. Les deux autres principales causes de mortalité sont l'infection et les cancers viscéraux, dont la fréquence est augmentée, probablement par suite de l'immunodépression liée à l'urémie.

Le maintien de l'activité professionnelle des dialysés est très variable et dépend évidemment de nombreux facteurs. Vingt-cinq à 50 % des dialysés en âge de travailler ont une activité professionnelle. La durée moyenne d'hospitalisation des patients dialysés est d'une à deux semaines par an.

Contrairement à une opinion très répandue, les femmes dialysées peuvent parfois avoir des ovulations et donc être enceintes. Les mesures de contraception doivent donc être éventuellement envisagées et poursuivies pendant la période de dialyse. La grossesse aboutit dans moins de 30 % des cas à un enfant, souvent prématuré, mais qui se développe ensuite normalement. Les rares grossesses observées en hémodialyse ou en dialyse péritonéale n'ont en général pas de conséquences sur la santé maternelle, mais elles imposent une prise en charge lourde (hémodialyses quotidiennes, ajustement du poids, surveillance très stricte…). Il est donc préférable d'attendre une transplantation réussie pour entreprendre une grossesse.

14.7.2.5.2 Complications tardives

14.7.2.5.2.1 Complications cardiovasculaires Elles sont particulièrement fréquentes et d'origine multifactorielle : hypertension artérielle mal contrôlée avant la période d'épuration extrarénale, hyperparathyroïdie secondaire, altération de la compliance des gros vaisseaux, tabagisme qui semble jouer un rôle particulièrement néfaste chez les dialysés… Il s'agit en particulier de myocardiopathies de mécanisme complexe, de valvulopathies calcifiées, aortiques ou mitrales.

14.7.2.5.2.2 Amylose du dialysé Cette complication a été découverte chez les patients dialysés depuis de nombreuses années, sa prévalence est actuellement en régression. Elle est liée au dépôt d'une substance amyloïde assez particulière, faite

essentiellement de β-2-microglobuline. La symptomatologie la plus fréquente est articulaire, avec en particulier un syndrome du canal carpien conduisant fréquemment à une intervention chirurgicale. On constate plus rarement des lésions d'ostéo-arthropathie érosives avec géodes, notamment dans les têtes humérales, les os du carpe, le cotyle et les têtes fémorales. Ces lésions donnent lieu à des manifestations douloureuses pénibles, parfois soulagées par de petites doses de prednisone.

La mauvaise épuration de la β-2-microglobuline par la dialyse avec des membranes faiblement perméables a été incriminée dans la survenue de cette complication, et il est vraisemblable que l'utilisation des membranes synthétiques de haute perméabilité explique que l'amylose des dialysés soit moins fréquente. D'autres facteurs que la β-2-microglobuline peuvent également intervenir. Il est à noter que cette complication a été également décrite chez des patients en dialyse péritonéale.

14.7.2.6 Dialyse adéquate

Des modèles mathématiques ont été élaborés pour aider à une prescription plus scientifique de la dialyse, adaptée à chaque patient. L'analyse modélisée de la cinétique de l'urée a notamment conduit à définir l'index Kt/V ou clairance fractionnelle de l'urée, le plus utilisé, où K est la clairance de l'urée par unité de temps, t le temps de dialyse, V le volume de distribution de l'urée, soit l'eau totale. Différentes formules de calcul du Kt/V existent, elles sont basées sur le réduction de la concentration de l'urée par la séance d'hémodialyse. Les générateurs d'hémodialyse les plus perfectionnés permettent un calcul du Kt/V à chaque séance, à partir de la clairance du sodium, qui est égale à la clairance de l'urée. Un Kt/V minimal de 1,2 par séance est recommandé, il correspond à une dialyse adéquate. En France, les valeurs sont en général plus élevées, de l'ordre de 1,5. En dialyse péritonéale, le Kt/V doit être au moins égal à 1,7 et la clairance hebdomadaire au moins égale à 50 L. L'index PCR (*protein catabolic rate*) permet d'apprécier l'état nutritionnel, le NPCR (PCR normalisé) souhaitable doit être de 1, voire de 1,2 g/kg/j[1].

[1] Kt/V = Ln (Cu post-/Cu pré- 0,03 – UF/poids sec). Ln : logarithme naturel ; Cu post- : urée post-dialytique ; Cu pré- : urée prédialytique ; UF : perte de poids pendant la séance de dialyse.

Pour en savoir plus

Réseau épidémiologie information en néphrologie (REIN). Rapport annuel 2012. 2014.
Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Vol. 2011. HAS ; 2012.
Guide du parcours de soins : maladie rénale chronique de l'adulte. Haute Autorité de santé ; 2012.

Bibliographie

Anaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Nephrol Ther 2009;5:218–38.

Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. J Am Soc Nephrol 2012;23:1258–70.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. JAMA 2014;311:507.

Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD-MBD., Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;S1–130.

Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 2014;63:820–34.

Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2014. DOI: 10.1681/ASN.2013101062.

Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. J Am Soc Nephrol 2008;19:863–70.

Transplantation rénale

Kidney transplantation

15

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot, Paris,France

Résumé

La transplantation rénale est historiquement la plus ancienne et reste la plus fréquente des transplantations d'organes solides, plus de 3000 par an étant réalisées en France. Elle est soumise à des règles éthiques, médicales, légales et administratives qui régissent le prélèvement des reins à partir de donneurs en état de mort encéphalique (≈ 90 %) ou de donneurs vivants (≈ 10 %), et les modalités de leur attribution aux patients inscrits sur les listes d'attente. Les décrets récents élargissant le cercle des donneurs vivants potentiels et autorisant les dons croisés de reins permettront de remédier en partie à la pénurie actuelle d'organes transplantables. En dehors de contre-indications relativement rares (grand âge, cancers, athérome diffus sévère), connues ou mises en évidence lors des examens préalables à la greffe), la transplantation rénale peut bénéficier à tous les patients parvenus au stade terminal d'insuffisance rénale chronique, avant mise en route du traitement par dialyse (transplantation dite préemptive) ou après celle-ci. Le traitement immunosuppresseur comprend une phase d'induction suivie du traitement d'entretien d'une durée indéfinie, selon des modalités variables selon les équipes, les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) en restant la base. Les complications principales de la transplantation rénale sont : a. immunologiques : rejet aigu à traiter d'urgence, cellulaire ou humoral lié à des anticorps anti-HLA ; b. chirurgicales, détectées ou confirmées par échographie ; c. infectieuses, causes majeures de morbi-mortalité : bactériennes (pyélonéphrite), fungiques (pneumocystose), virales à cytomégalovirus évitables par la surveillance et le traitement préventif appropriés, ou à BK virus responsables de néphrites interstitielles du greffon ; d. cardiovasculaires, favorisées par l'hypertension artérielle et certains traitements ; e. néoplasiques (cancers cutanés, du greffon, lymphomes) favorisées par l'immunosuppression ; f. ostéoarticulaires ; g. la maladie chronique du greffon d'origine multifactorielle, dépendant de facteurs immunologiques (« rejet chronique »), vasculaires, médicamenteux, et responsable d'insuffisance rénale et éventuellement de la perte du greffon. En dépit des complications, le pronostic de la transplantation rénale est en constante amélioration, la médiane de survie des greffons étant en 2009 de 13,5 ans, 65 % de ceux-ci étant fonctionnels après dix ans. Au total, la transplantation rénale est le traitement substitutif de l'insuffisance rénale chronique terminale qui procure aux patients la meilleure survie et la meilleure qualité de vie.

Mots clés : Transplantation rénale ; MRC ; Prélèvement ; Dons d'organe ; Immunosuppression

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00015-8

Abstract

Kidney transplantation, the historical first transplantation of solid organs, currently benefits to more than 3000 patients each year in France. Mandatory ethical, medical, and legal rules regulate on the one hand the conditions of harvesting of the kidneys from deceased donors in state of brain death (≈ 90% in France) on the basis of presumed consent, or from living donors (≈ 10%); and on the other hand, of assignment of the kidneys to the awaiting patients. Current organ shortage should be reduced by recent laws that enlarge the number of potential living donors, and allow the possibility of kidney exchanges between families. While few patients must be excluded, due to advanced age, cancer, or severe diffuse cardiovascular disease, the vast majority of end-stage renal disease patients can benefit potentially from kidney transplantation, either before (i.e. pre-emptive transplantation) or after initiation of dialysis therapy. Immunosuppressive therapy comprises an induction phase, and a maintenance lifelong treatment, basically including anticalcineurin drugs (ciclosporin, tacrolimus). Main complications of kidney transplantation are: a. immunologic, i.e. acute rejection, either cellular, or humoral due to acquired anti-HLA antibodies, both requiring urgent therapy; b. post-surgical, detected or confirmed by echography; c. infectious: bacterial (e.g. pyelonephritis), fungal (pneumocystosis), viral, often due to cytomegalovirus infection (preventable with appropriate treatment), or to BK virus; d. cardiovascular, favoured by hypertension and drugs such as ciclosporin; e. neoplastic: lymphomas, cutaneous cancers ; f. osteoarticular; g. chronic transplant disease related to several causes, immunologic (“chronic rejection”), vascular and drug-induced, possibly leading to loss of the graft. Nonetheless, outcome of transplanted patients has improved with time, with for example 65% of the grafts still functioning after 10 years, and a median survival of the grafts equal to 13.5 years (2009). To sum up, transplantation appears to provide both better survival and quality of life to patients with end-stage kidney disease.

Keywords: Kidney transplantation; CKD; Kidney harvesting; Donors; Immunosuppression

15.1 Aperçu général sur l’épidémiologie et les résultats des transplantations d’organes solides

15.1.1 Aspects épidémiologiques

Le nombre d’organes greffés peut être utilisé comme indicateur d’activité de greffe. L’augmentation de cette activité notée depuis 1996 se confirme puisqu’il y a eu 4708 greffes d’organes (dont 300 donneurs vivants) en 2010, alors qu’il y en avait eu 3949 en 2004 (Tableau 15.1).

Il y a en France une pénurie d’organes. Les besoins excèdent largement les possibilités. Seul un patient sur trois pourra espérer être transplanté dans l’année.

En France, seules 10 % des transplantations rénales sont réalisées à partir d’un donneur vivant (contre 40 à 50 % dans les pays anglo-saxons).

Tableau 15.1 **Accès à la greffe des principaux organes (2013)**

Transplantation	Rein	Foie	Cœur
Patients inscrits sur listes d'attente au 1/1/2013	9869	1104	325
Nouveaux inscrits dans l'année 2013	4467	1820	545
Nombre de patients greffés en 2013 (dont par donneurs vivants)	3074 (401)	1241 (13)	410
Nombre de patients décédés en liste d'attente en 2013	252	206	76

Source : rapport médical et scientifique pour l'année 2013 de l'Agence de biomédecine.

15.1.2 Résultats

La transplantation prolonge et améliore la vie d'un nombre croissant de patients qui présentent une défaillance ultime d'un ou plusieurs organes.

Les résultats de la transplantation d'organes sont exprimés en survie actuarielle. Celle-ci est calculée pour la survie du patient et pour la survie de l'organe, respectivement ; en greffe de foie ou cœur, ces valeurs respectives sont identiques.

La survie actuarielle varie selon les organes greffés (Tableau 15.2). On observe une amélioration régulière des résultats avec l'expérience et l'amélioration de l'arsenal thérapeutique.

Tableau 15.2 **Survie des greffons (greffes 1993–2012)**

	Rein	Cœur	Foie
Survie du greffon à :			
1 mois (%)	100	83	92
1 an (%)	91	74	84
10 ans (%)	65	54	62
Médiane de survie du greffon (ans)	13,6	10,9	NO

NO : non observée.
Source : bilan des activités de prélèvement et de greffe en France pour l'année 2012

15.1.3 Aspects médicolégaux des transplantations d'organes solides

Le don d'organe est encadré par cinq grands principes éthiques :

- la gratuité (non-patrimonialité du corps humain) ;
- l'anonymat ;
- le consentement (inviolabilité du corps humain) ;
- l'absence de publicité ;
- l'équité. La pénurie actuelle compromet l'accessibilité à la greffe et s'oppose donc au principe d'équité.

Les grandes lois qui régissent le don d'organe sont résumées dans le Tableau 15.3. L'Agence de la biomédecine a pour rôles :

- de recenser les morts encéphaliques ;
- de superviser les prélèvements et les greffes (liste d'attente, attribution des greffons de donneurs décédés, comités « donneurs vivants », suivi des receveurs) ;
- d'évaluer les équipes de transplantation ;
- de promouvoir la recherche en transplantation.

Elle a aussi sous sa responsabilité les embryons congelés et les cellules souches embryonnaires.

Tableau 15.3 Les lois importantes régissant le don d'organe

Texte	Contenu
Circulaire Jeanneney (1968)	Définition des critères de mort cérébrale
Loi Caillavet (1976)	Consentement présumé pour les donneurs décédés
Loi de bioéthique (1994)	Donneurs vivants (DV) majeurs et apparentés (père/mère, fils/fille, frère/sœur) Donneurs décédés non inscrits au registre des refus (consentement implicite, avis demandé à la famille) Création de l'Établissement français des greffes (EfG)
1re révision de la loi de bioéthique (2004)	Élargissement du cercle des donneurs (grands-parents, oncle/tante, cousins germains, conjoint, conjoint des parents, partenaire depuis plus de deux ans) Protection des DV (comités de DV avant la greffe, suivi annuel des DV après) L'Agence de la biomédecine remplace l'EfG, avec des missions étendues (voir ci-dessous)
2e révision de la loi de bioéthique (2011)	Élargissement du cercle des DV (personne ayant un lien affectif étroit et stable depuis plus de 2 ans, et dons croisés dirigés entre deux couples donneurs–receveurs) Protection sociale des DV

15.2 Transplantation rénale

La transplantation rénale occupe une place historique dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Le rein a été le premier organe à être couramment transplanté, et le début de la transplantation est à peu près contemporain de celui de la dialyse chronique. La transplantation s'est rapidement développée et progressivement simplifiée. Son essor a été facilité par la possibilité de recourir à la dialyse en cas d'échec. Les deux méthodes doivent donc être considérées comme complémentaires et non concurrentielles. L'espérance de vie des insuffisants rénaux chroniques après transplantation est supérieure à celle de l'hémodialyse (Tableau 15.4), et la qualité de vie

Tableau 15.4 **Espérance de vie (années) des patients (2008-2010)**

	Âge	Espérance de vie (en années) chez les patients en IRCT	Espérance de vie (en années) chez les patients traités par greffe	Espérance de vie (en années) chez les patients traités par dialyse	Espérance de vie en France dans la population générale 2008–2010
Femmes	25	34,1	45,2	28,1	60,0
	30	29,8	41,3	23,6	55,1
	35	25,7	67,4	19,4	50,2
	40	22,9	33,9	17,6	45,4
	45	18,8	29,6	13,9	40,6
	50	15,8	25,7	11,8	36,0
	55	13,2	22,4	10,0	31,4
	60	10,7	18,9	8,2	27,0
	65	8,5	15,1	7,0	22,6
	70	6,7	11,6	6,0	18,4
	75	5,2	8,7	5,0	14,3
	80	3,9	5,8	3,9	10,6
	85	3,0	3,5	3,0	7,4
Hommes	25	32,8	44,1	26,4	53,6
	30	29,1	40,6	22,8	48,8
	35	24,9	36,0	19,0	44,0
	40	21,4	32,5	15,7	39,3
	45	17,9	28,4	13,2	34,7
	50	14,7	24,4	10,9	30,3
	55	11,9	20,8	8,9	26,2
	60	9,3	17,2	7,1	22,2
	65	7,4	14,1	6,0	16,4
	70	5,7	11,2	5,0	14,8
	75	4,5	9,2	4,2	11,3
	80	3,5	6,2	3,4	8,3
	85	2,7	3,0	2,7	5,8

est jugée supérieure par toutes les études (au prix d'un traitement permanent et d'une surveillance indéfinie), et le coût bien moindre. La transplantation est également le seul moyen de libérer des postes d'hémodialyse, dont le nombre est soumis à des contraintes administratives.

15.2.1 Indications de la transplantation

La transplantation est indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale (débit de filtration glomérulaire < 15 mL/min/1,73 m^2). Elle peut être faite avant (transplantation préemptive) ou après la mise en route du traitement par dialyse.

15.2.2 Contre-indications de la transplantation

La décision d'inscrire un patient sur la liste appartient à l'équipe de greffe. Les contre-indications sont pour la plupart relatives et font l'objet de discussions individuelles au sein des équipes. Les principales sont indiquées ci-après :

- l'âge, sachant que l'âge physiologique compte plus que l'âge civil et qu'un âge limite est difficile à établir. En transplantation rénale, la majorité des équipes le fixe entre 65 et 75 ans ;
- les antécédents de cancer (autres que les carcinomes épidermoïdes cutanés) en raison du risque de récidive sous traitement immunosuppresseur d'où la nécessité d'un délai entre la rémission complète du cancer et l'inscription, d'au moins deux ans ;
- l'accumulation de facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète, l'hypertension, le tabagisme, l'obésité, la dyslipidémie, les antécédents coronariens, chez qui l'anesthésie et la chirurgie sont jugées dangereuses à court terme. Certaines pathologies psychiatriques rendant impossible la prise régulière du traitement immunosuppresseur ;
- l'échec de greffes précédentes par défaut d'observance ;
- l'infection par le VIH au stade sida ;
- le portage chronique du virus de l'hépatite B ou C qui pose des problèmes difficiles sachant que le traitement immunosuppresseur va favoriser la réplication virale et l'aggravation des lésions hépatiques à long terme.

15.2.3 Règles d'attribution

Les principes d'appariement donneur–receveur suivent des critères médicaux (exemple : temps d'ischémie froide le plus court possible, compatibilité HLA) ou des critères sociaux (exemple : durée d'attente).

L'attribution des organes obéit à des règles qui répondent aux deux principes d'efficacité et d'équité et qui sont publiées au *Journal Officiel*. Le patient doit être inscrit sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de biomédecine pour se voir attribuer un greffon.

Un premier échelon de priorités nationales s'applique à tous les greffons et pour tous les patients :

- les super urgences : les patients dont la vie est menacée à court terme, chez les insuffisants rénaux par l'impossibilité d'abord vasculaire pour hémodialyse ;

- les patients difficiles à transplanter d'un rein car ayant développé une immunisation majeure vis-à-vis des antigènes HLA (patients dits « hyper-immunisés ») ; la recherche d'anticorps anti-HLA est obligatoire tous les trois mois pendant la période d'attente de greffe. Il est actuellement possible de caractériser chez un patient immunisé toutes les spécificités HLA contre lesquelles le patient a développé des anticorps. Ces spécificités HLA doivent être évitées lors de l'attribution d'un greffon ;
- les patients ayant pour diverses raisons une réelle difficulté d'accès à la greffe ;
- les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans si le donneur à moins de 18 ans ;
- les receveurs n'ayant aucune incompatibilité HLA avec le donneur.

Un deuxième échelon de priorités interrégionales est défini entre les équipes d'une interrégion de façon à favoriser les échanges de greffons dans l'interrégion (principe de l'attribution locale de rein prélevé dans la région ou sanctuarisation du rein local depuis janvier 2007). L'attribution régionale à un patient est définie selon le score régional.

Enfin, à l'échelon local, la sélection du receveur répond à des critères définis par l'équipe locale.

Les transplantations d'organes sont faites en compatibilité dans le système des groupes sanguins ABO. Le groupe rhésus n'est pas pris en compte.

15.3 Le traitement immunosuppresseur

L'immunosuppression est destinée à :

- prévenir le rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction) ;
- prévenir les rejets après la phase initiale (traitement d'entretien) ;
- traiter les rejets aigus (traitement curatif).

15.3.1 Généralités sur les principes du traitement immunosuppresseur

Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T selon différents niveaux d'action (Encadré 15.1). Certains sont plus ciblés sur le lymphocyte B.

En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est inéluctable. Tout le problème consiste à donner la dose adéquate de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications infectieuses et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression.

Certaines règles doivent êtres observées :

- ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur ;
- discuter de toute modification avec l'équipe de transplantation ;
- utiliser une surveillance pharmacologique : le dosage du taux sanguin des immunosuppresseurs est indispensable pour les maintenir dans la fourchette thérapeutique (taux résiduel pour la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'éverolimus ; l'aire sous la courbe pour le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus) ;

Encadré 15.1 Quatre signaux successifs d'activation lymphocytaire T au contact d'une cellule présentatrice d'antigène

Signal 1 :

- contact entre peptide/HLA d'une part et TCR d'autre part ;
- activation de la calcineurine et des MPA kinases → facteurs de transcription → synthèse de cytokines (IL-2, IL-5…).

Signal 2 :

- costimulation ;
- en son absence : anergie.

Signal 3 :

- liaison de IL-2 à son récepteur ;
- passage G1→S.

Signal 4 :

- prolifération lymphocytaire.

- ne jamais associer de médicament sans connaître leurs éventuelles interférences avec les immunosuppresseurs (inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450).

Les protocoles d'immunosuppression sont très variés et sont adaptés au risque immunologique, à l'âge du receveur, à la qualité du greffon, au risque infectieux.

Les principaux immunosuppresseurs et leur mode d'action figurent dans le Tableau 15.5.

D'une manière générale, une association d'immunosuppresseurs est utilisée avec ou sans traitement d'induction au cours des deux premières semaines. Par la suite, un traitement d'entretien est poursuivi mais s'allège dans le temps (tri- ou bithérapie, voire monothérapie dans de rares cas).

15.3.2 Traitement d'induction

Un traitement d'induction permet de renforcer l'immunosuppression au cours des premières semaines de la greffe où le risque de rejet est élevé.

Les produits utilisés sont les anticorps polyclonaux déplétifs (ATG, SAL) ou les anticorps monoclonaux de type anti-IL-2R.

15.3.3 Traitement d'entretien

L'objectif est de favoriser une survie maximale du greffon avec un minimum d'effets secondaires.

Le schéma le plus classique associe :

Tableau 15.5 Molécules immunosuppressives

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Déplétion lymphocytaire	Déplétion B + T	Alemtuzumab (Campath-H1) en cas d'allergie pour le SAL ou l'ATG
	Déplétion T	Anticorps polyclonaux antilymphocytaires (antithymoglobuline [ATG]) ; sérum antilymphocytaire (SAL)
	Déplétion B	Rituximab
Inhibition de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2	Belatacept
Inhibition de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (entrée dans le cycle cellulaire)	Anticorps antirécepteur de l'interleukine (IL) 2 (anti-CD-25 ou anti-IL2R) Inhibiteurs de m-TOR[a] (sirolimus, everolimus)
	Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Azathioprine Mycophénolate mofétil
Immunomodulation	Antilymphocytes B	Immunoglobulines polyclonales
Anticomplément	Anti-C5a	Eculizumab

[a] m-TOR : *mammalian target of rapamycine*, cible de la rapamycine empêchant l'entrée dans le cycle cellulaire.

- un agent anticalcineurine (tacrolimus : 0,1 mg/kg/j en deux prises initialement ; ou ciclosporine : 4 mg/kg/j en deux prises initialement) ;
- un agent antiprolifératif (mycophénolate [Cellcept®] : 750 mg × 2/j initialement le plus souvent ; ou azathioprine [Imurel®] : 100 à 150 mg/j initialement) ;
- des corticoïdes.

Les stratégies actuelles essaient de limiter ou d'arrêter l'utilisation des corticoïdes à cause de leurs effets indésirables à long terme, voire l'utilisation des anticalcineurines en raison de leur néphrotoxicité, avec éventuelle introduction à distance de la transplantation des inhibiteurs de m-TOR.

Les traitements d'induction puis d'entretien réalisent la quadrithérapie séquentielle (Figure 15.1).

15.3.4 Principales interactions

De nombreuses interactions pharmacologiques existent avec les inhibiteurs de la calcineurine. Les principales sont résumées dans le Tableau 15.6.

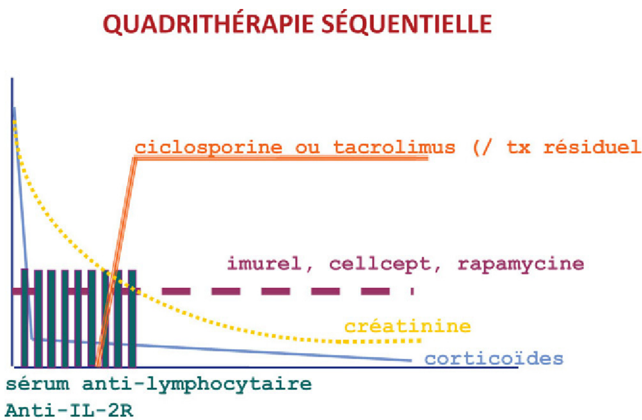


Figure 15.1 Traitement immunosuppresseur classique : la quadrithérapie séquentielle.

Tableau 15.6 Principales interactions médicamenteuses avec les anticalcineurines

Inhibiteurs du métabolisme : augmentent l'aire sous la courbe des anticalcineurines	Inducteurs du métabolisme : diminuent l'aire sous la courbe des anticalcineurines
Cimétidine	Antiacides Phénobarbital
Macrolides (sauf la spiramycine)	Carbamazépine Phénytoine
Diltiazem Vérapamil	Rifampicine
Antifungiques Antirétroviraux Jus de pamplemousse	Millepertuis

15.4 Le bilan prétransplantation rénale

Il n'y a pas de consensus quant à la liste d'examens à réaliser.

Certains examens sont obligatoires :

- groupe sanguin ;
- typage HLA de classe I (HLA A et B) et de classe II (DR et DQ) ;
- recherche d'anticorps anti-HLA (positive après antécédents de grossesse, de transfusion ou de transplantation antérieure). La présence de ces anticorps peut rendre très difficile l'accès à la greffe ;
- sérologies virales : VHB, VHC, VIH.

Les autres examens dépendent de l'état du patient :

- évaluation cardiaque systématique par électrocardiogramme et échographie cardiaque, recherche d'une cardiopathie ischémique si fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique, chez les plus âgés ;
- évaluation vasculaire en particulier des axes iliaques où ont lieu les anastomoses vasculaires avec le greffon (échodoppler des vaisseaux iliaques, scanner sans injection à la recherche de calcifications vasculaires) ;
- évaluation urologique en cas d'uropathie malformative ;
- recherche d'autres atteintes selon les antécédents et l'évaluation du patient (examens cérébrovasculaire, pulmonaire, hépatique ; évaluation de la situation psychosociale).

15.5 L'attente

Elle ne concerne que le receveur qui attend un rein de donneur décédé, les transplantations avec donneur vivant étant préparées et programmées.

L'attente est très variable d'un sujet à l'autre et dépend :

- du groupe sanguin érythrocytaire (attribution plus rapide pour un patient A que pour un patient de groupe B) ;
- de l'appariement HLA entre donneur et receveur (le hasard !) ;
- de la présence ou non d'anticorps anti-HLA ;
- de l'ancienneté de l'inscription sur la liste nationale d'attente ;
- de la durée du traitement par dialyse.

Un score est ainsi calculé et permet l'attribution des greffons rénaux.

15.6 Le cas du donneur vivant

Le nombre tend à augmenter (cf. ci-dessus : élargissement du cercle des donneurs). Contrairement au cas du donneur décédé, donneur et receveur doivent avoir des groupes sanguins compatibles, mais pas forcément identiques. De plus, les transplantations ABO-incompatibles pratiquées depuis de nombreuses années dans certains pays, sont de plus en plus souvent pratiquées en France. Pour diminuer le taux d'iso-agglutinines, on ajoute un traitement par échanges plasmatiques et rituximab quelques jours avant la transplantation avec donneur vivant.

Dans toutes les études, les résultats à long terme sont meilleurs lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant (par sélection du donneur, absence d'ischémie froide).

15.7 Le cas du donneur décédé

Il existe deux catégories de donneurs décédés :

- les donneurs en état de mort encéphalique qui représentent l'immense majorité des donneurs. Les principales caractéristiques des donneurs en état de mort encéphalique sont résumées dans le Tableau 15.7 ;

Tableau 15.7 L'état de mort encéphalique

Définition	Destruction définitive et irréversible de l'encéphale
Incidence	Moins de 1 % de l'ensemble des décès
Critères cliniques	Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral Abolition de la ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie
Critères paracliniques	Tracé nul et aréactif sur 2 électroencéphalogrammes pendant 30 minutes réalisés à 4 heures d'intervalle (sauf en cas d'intoxication) ou angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique

- les donneurs décédés après arrêt cardiaque. Cette dernière source de donneurs, très utilisée dans certains pays et depuis de nombreuses années, ne se fait en France que dans le cadre d'un protocole nécessitant le consentement présumé du patient ou confirmé par la famille.

L'avis des proches est toujours demandé. Le taux de refus reste stable depuis 20 ans, voisin de 30 %.

La durée d'ischémie froide comprend le délai entre le prélèvement du rein chez le donneur et la réalisation de l'anastomose artérielle chez le receveur. Elle doit être la plus courte possible pour ne pas compromettre la qualité de l'organe.

15.8 Conditions pratiques de la transplantation rénale

15.8.1 Juste avant la greffe : le test du cross-match

Ce test consiste en la mise en présence de lymphocytes du donneur et de sérum du receveur en présence de complément :

- en cas de lyse des cellules, le *cross-match* est dit positif et la transplantation ne peut avoir lieu ;
- en l'absence de lyse cellulaire, le test est négatif, rendant possible la transplantation.

Ce test de cytotoxicité est de plus en plus souvent remplacé par une analyse en cytométrie de flux, plus quantifiable et plus précise.

15.8.2 L'acte chirurgical

Le greffon rénal est mis en place dans la fosse iliaque droite ou gauche (sans néphrectomie des reins natifs) et reste en situation de circulation physiologique car :

- l'artère rénale du greffon est anastomosée sur l'artère iliaque externe ;
- la veine du greffon sur la veine iliaque externe ;
- et l'uretère dans la vessie.

Au décours de la greffe, peut survenir :

- la reprise immédiate de fonction du greffon. Il y a alors souvent une polyurie, nécessitant une compensation du volume de la diurèse par des perfusions abondantes ;

- la reprise retardée de fonction. Il faut alors poursuivre les séances de dialyse après la greffe, le temps nécessaire à la guérison de la nécrose tubulaire aiguë du greffon secondaire aux conditions du décès et à la durée d'ischémie froide ;
- des complications chirurgicales, aujourd'hui devenues rares (atteignant 5 à 10 % des patients).

15.8.3 Principales complications chirurgicales

Elles sont pour la plupart décelées ou confirmées par l'échographie Doppler.

Il peut s'agir d'hématome infecté ; de suppuration pariétale, moins fréquente depuis l'utilisation de l'antibiothérapie prophylactique ; d'un lâchage de sutures urétérales avec fuite urinaire qui peut se surinfecter ; d'une lymphocèle compressive ; d'une sténose urétérale. Toutes ces complications peuvent être responsables d'une détérioration de la fonction rénale du greffon.

La fistule urinaire est soupçonnée devant des douleurs, une diminution de la diurèse ; elle est souvent précoce, avant la deuxième semaine, diagnostiquée par les moyens habituels (incluant outre l'échographie l'épreuve au bleu de méthylène si les drains sont encore en place, et la cystographie) et doit être réparée le plus rapidement possible.

La lymphocèle compressive peut être traitée par ponctions répétées sous échographie.

La rupture du rein, rare, survient généralement au cours d'un épisode de rejet aigu sévère avec œdème brutal du rein. La rupture est précédée par une augmentation brusque du volume du rein évidente cliniquement : à ce stade elle peut être prévenue par la radiothérapie locale sur le greffon, à dose anti-inflammatoire. Une fois la rupture constituée, la néphrectomie d'urgence du greffon est le plus souvent nécessaire ; dans certains cas cependant, la réparation chirurgicale est possible.

Ces complications chirurgicales conduisent souvent à des réinterventions, toujours difficiles chez ces patients, les exposant également à la survenue d'infections.

La sténose de l'artère du greffon provoque une hypertension artérielle (HTA) ou l'aggravation d'une hytpertension préexistante ; alors que la présence d'un souffle systolique du transplantant n'a pas de valeur diagnostique, elle est confirmée par l'angioscanner ou l'angio-IRM (voir ci-dessous).

15.8.4 Les complications immunologiques post-transplantation

Tous les patients n'ont pas le même risque de faire un rejet aigu. L'immunisation anti-HLA du patient candidat à une greffe est un facteur majeur de risque de rejet.

Les anticorps anti-HLA sont acquis dans trois circonstances : après une transfusion, après une grossesse même non menée à terme, après une première transplantation.

La recherche d'anticorps anti-HLA est faite tous les trois mois pendant la période d'attente de greffe, selon la recommandation européenne des sociétés d'immunologie. Il est actuellement possible de caractériser chez un patient immunisé toutes les spécificités HLA contre lesquelles le patient a développé des anticorps ; ces spécificités HLA doivent être évitées lors de l'attribution d'un greffon.

Tableau 15.8 **Les différents types de rejet**

Rejet hyperaigu	Lié à l'existence d'anticorps préformés avant la greffe dirigés contre les antigènes HLA présents sur l'endothélium vasculaire du greffon Du fait de la caractérisation des anticorps anti-HLA, ce type de rejet est devenu exceptionnel
Rejet aigu cellulaire (Figure 15.2)	De moins en moins fréquent (incidence : 15 % des transplantations) Survenant avant J90 (possible jusqu'à la fin du 6e mois) À traiter en urgence Par activation de l'immunité cellulaire Biopsie : infiltration interstitielle et tubulite (± lésions vasculaires) Traitement : corticoïdes intraveineux à fortes doses (méthylprednisolone : 0,5–1 g, 3 jours consécutivement, initialement) Réversible le plus souvent
Rejet aigu humoral (Figure 15.3)	À traiter en urgence Par activation de l'immunité humorale (anticorps anti-HLA) Biopsie : capillarite péritubulaire et glomérulaire avec dépôts de complément (C4d) Traitement : échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes, rituximab (Mabthera®) Réversibilité incomplète et passage à des lésions chroniques
Rejet chronique	Entité histologique observée au stade de néphropathie chronique d'allogreffe (voir texte)

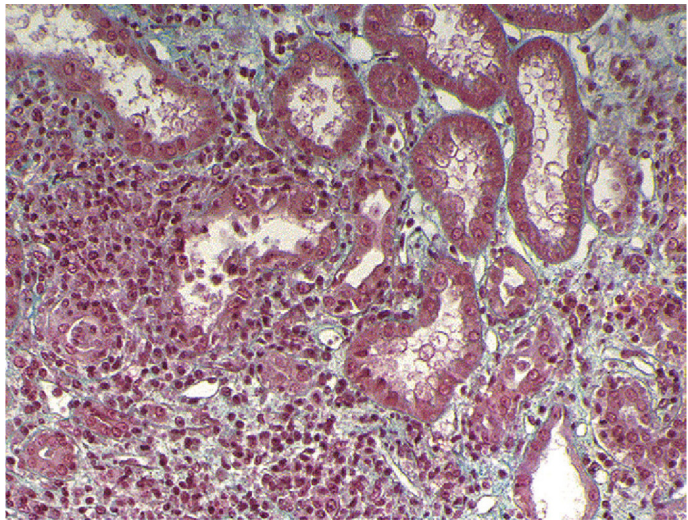


Figure 15.2 Biopsie du transplant rénal. Microscopie optique. Rejet aigu cellulaire ; infiltration de l'interstitium par les lymphocytes.

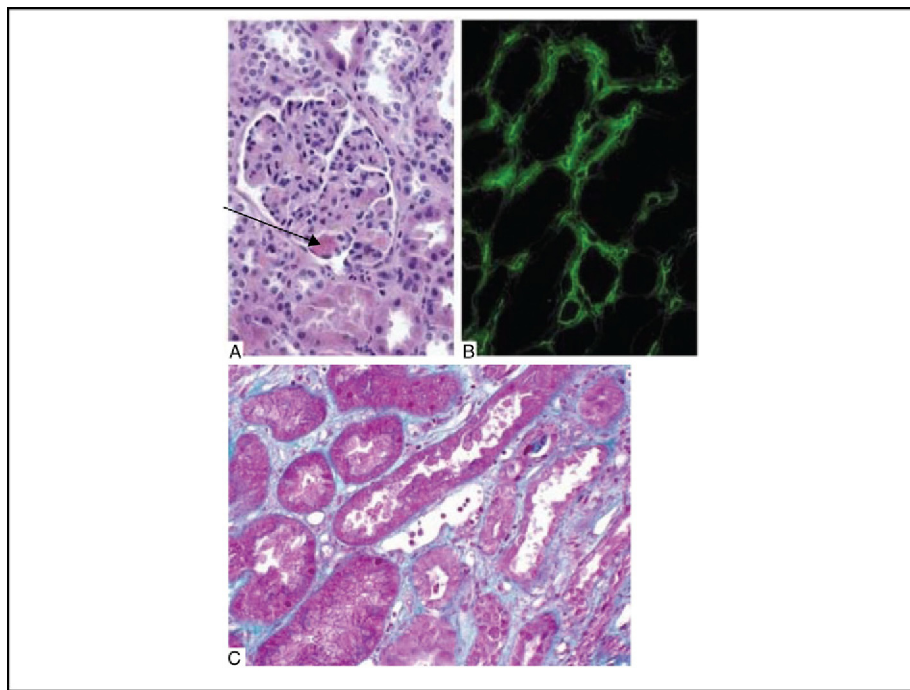


Figure 15.3 Biopsie du transplant rénal. Rejet aigu humoral. A. Microscopie optique : microangiopathie thrombotique avec thrombose d'un capillaire glomérulaire (flèche). B. Examen en immunofluorescence avec le sérum anti-C4d : dépôt linéaire de C4d sur les capillaires péritubulaires. C. Absence d'infiltration lymphocytaire de l'interstitium mais présence de lymphocytes dans un capillaire péri-tubulaire, signant la micro-inflammation rénale.

On distingue différents types de rejets selon leur chronologie ou leurs mécanismes (Tableau 15.8). Leur classification histopathologique (dite « de Banff ») a été établie.

15.8.4.1 Rejet aigu

Le rejet aigu peut se traduire par une élévation de la créatinémie ou l'apparition d'une protéinurie, parfois par l'augmentation de volume du transplant, perçue à la palpation de la fosse iliaque ; il peut aussi être asymptomatique, découvert par une biopsie systématique, de plus en plus souvent pratiquée au décours des transplantations. Cet examen aide au diagnostic différentiel entre rejet aigu et lésions de néphrotoxicité des anticalcineurines.

Les épisodes de rejet, souvent mixtes (cellulaires et humoraux), les plus sévères sont ceux provoqués par l'interruption ou la prise irrégulière du traitement immunosuppresseur.

15.8.4.2 La néphropathie chronique du transplant rénal ; le rejet chronique

Le terme rejet chronique a été initialement utilisé pour décrire la perte fonctionnelle progressive des greffons rénaux au cours du temps. Les lésions histologiques

associées à cette augmentation lente de la créatininémie ont été caractérisées dès les années 1970 : elles associent une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire et une endartérite fibreuse ; la glomérulopathie d'allogreffe est caractérisée par l'aspect de double contour de la membrane basale glomérulaire. Au début des années 1990, la classification internationale de Banff a remplacé le terme de rejet chronique par celui de néphropathie chronique d'allogrefffe. Ce terme, plus large, permet de regrouper les lésions immunologiques (le rejet chronique lui-même) et les lésions non immunologiques. En effet, de nombreux facteurs non immunologiques concourent à la détérioration progressive de la fonction rénale, comme indiqués ci-après :

- l'HTA, très fréquente après transplantation ;
- le diabète cortico-induit ;
- les lésions imputables au donneur, dont l'âge va croissant ;
- l'ischémie froide dont a souffert l'organe ;
- les épisodes infectieux tels que les pyélonéphrites aiguës très fréquentes ou la néphropathie à virus BK ;
- la récidive même à bas bruit de la néphropathie initiale ;
- la néphrotoxicité des anticalcineurines.

Cependant, les études récentes issues de l'analyse des biopsies systématiques et l'étude des biomarqueurs moléculaires ont à nouveau donné un rôle prépondérant aux mécanismes immunologiques. En effet, les biopsies ont permis la mise en évidence de rejets infracliniques, et ont également montré que des lésions telles que la hyalinose artériolaire ou la fibrose en bandes n'étaient pas spécifiques de la ciclosporine puisqu'elles pouvaient s'observer chez des patients n'ayant jamais reçu d'anticalcineurines. De plus, le rejet humoral infraclinique a été récemment décrit et l'étude de transcrits de gènes surexprimés dans les biopsies rénales a montré le rôle prépondérant des anticorps anti-HLA dans la dysfonction chronique du greffon. Dans la dernière mise à jour de la classification de Banff, le terme de rejet chronique est ainsi réapparu. On admet aujourd'hui que 50 % des pertes de greffon sont secondaires au rejet humoral chronique.

15.8.5 Les complications infectieuses

Cause majeure de morbi-mortalité pendant la première année : 80 % des transplantés présentent au moins un épisode infectieux. Le risque infectieux est lié :

- à la dose cumulée d'immunosuppression ;
- aux facteurs environnementaux nosocomiaux (eau, salle d'opération, air conditionné) ;
- à la présence de matériel étranger : cathéters centraux, sondes urinaires ;
- à l'état nutritionnel et métabolique (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).

Tout tableau infectieux, reflété par une fièvre, chez un transplanté doit être expertisé rapidement et un diagnostic étiologique porté sans retard.

Quatre tableaux infectieux, détaillés ci-dessous, sont particulièrement fréquents.

15.8.5.1 La pyélonéphrite aiguë

Elle est :

- très fréquente (environ 30 % des transplantés), indolore en raison de la dénervation du transplant ;
- à germes usuels (entérobactéries) mis en évidence par l'ECBU et l'uroculture ;
- responsable d'une insuffisance rénale aiguë sur rein unique.

15.8.5.2 L'infection à cytomégalovirus (CMV)

Elle est fréquente (mais son incidence a diminué depuis la prophylaxie antivirale prescrite selon le statut CMV du donneur et du receveur), survenant au cours des six premiers mois.

C'est soit une primo-infection (donneur positif à CMV, receveur négatif), soit une réactivation (receveur positif).

On distingue l'infection à CMV de la maladie à CMV selon la présence ou non de manifestations cliniques : fièvre ; arthralgies ; myalgies ; leucopénie ; élévation des transaminases ; atteinte d'organe dans les formes les plus sévères : pneumopathie (20 % des cas), colite, pancréatite aiguë.

Le diagnostic repose sur la recherche hebdomadaire du virus dans le sang pendant les premiers mois par amplification génique (PCR).

Le traitement est d'abord prophylactique et fait appel à des agents antiviraux (ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir) donnés au moins pendant trois mois. Les recommandations actuelles suggèrent de réaliser une prévention systématique chez tous les receveurs CMV-négatifs greffés avec un donneur positif, ainsi que les receveurs CMV-positifs chez lesquels des globulines antilymphocytaires ont été utilisées. Le traitement curatif fait appel au ganciclovir intraveineux avec un relais possible par le valganciclovir oral.

15.8.5.3 L'infection à Pneumocystis jirovecii

Elle se manifeste essentiellement sous la forme d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante sévère.

Le traitement prophylactique par cotrimoxazole ou en cas d'intolérance par aérosols de pentamidine (Pentacarinat®) est recommandé pour une durée de six mois.

Cette prophylaxie a aussi l'avantage de prévenir non seulement la survenue des infections urinaires, mais aussi des infections à toxoplasme et à *Nocardia*.

15.8.5.4 Les infections à virus BK

Les infections à virus BK atteignent 5 à 10 % des transplantés rénaux ; elles nécessitent un dépistage systématique par la recherche du virus (par PCR) dans les urines et surtout dans le sang pendant les deux premières années post-greffe :

- l'apparition d'une virémie BK peut prédire en cas de dégradation de la fonction rénale par néphropathie interstitielle à virus BK ;
- cette néphropathie peut être à l'origine d'une perte du greffon. Le traitement consiste dans un premier temps à réduire l'immunosuppression.

15.8.6 Les complications cardiovasculaires et métaboliques

15.8.6.1 Les complications cardiovasculaires

La prévalence et l'incidence de la maladie cardiovasculaire sont cinq fois plus élevées que dans la population générale du même âge et du même sexe. La maladie cardiovasculaire (maladie coronaire, maladie cérébrovasculaire, maladie vasculaire périphérique) est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité chez les receveurs d'allogreffe rénale. Du point de vue statistique, la cause la plus fréquente de perte du greffon rénal est représentée par le décès du patient.

Aux facteurs de risque classiques (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité) s'ajoutent spécifiquement :

- la maladie cardiovasculaire avant la transplantation rénale ;
- l'insuffisance rénale liée à la dysfonction chronique du greffon ;
- les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs (anticalcineurines).

L'HTA a une prévalence très élevée, entre 60 et 85 %. Plus de 50 % des patients ayant un greffon fonctionnel vont développer une HTA. Son étiologie est souvent multifactorielle, chacune des causes indiquées ci-dessous devant être de principe évoquée :

- hypertension préexistante à la transplantation ;
- toxicité des immunosuppresseurs : corticostéroïdes, ciclosporine, tacrolimus ;
- néphropathie d'allogreffe rénale ;
- récidive de la néphropathie initiale sur le greffon ;
- sténose de l'artère rénale du greffon ;
- ischémie des reins natifs, sécréteurs de rénine.

Chaque fois que possible le traitement étiologique de l'hypertension est entrepris : recherche de la posologie minimale efficace des immunosuppresseurs ; dilatation ou correction chirurgicale de la sténose artérielle.

L'HTA a un impact défavorable sur la survie du greffon tant chez les receveurs de reins cadavériques que chez les receveurs de reins de donneurs vivants.

15.8.6.2 Les complications métaboliques

La dyslipidémie est une complication fréquente concernant environ 60 % des greffés, qui favorise la survenue de maladies cardiovasculaires.

Le diabète est également fréquent après transplantation rénale, la cause principale en étant le traitement corticoïde.

15.8.7 Les complications néoplasiques

Leur risque est 100 fois plus élevé que dans la population générale pour certains cancers.

Leur fréquence augmente avec la durée d'exposition aux immunosuppresseurs :

- 5 % à cinq ans ;
- 15 % à dix ans.

Les cancers dont l'incidence est très augmentée sont :

- les cancers cutanés (aussi les plus fréquents : 50 % de tous les cancers) ;
- les lymphomes ;
- les sarcomes de Kaposi.

L'incidence des autres cancers est variable : augmentée par rapport à la population générale (rein) ou comparable (poumon, prostate, côlon, utérus).

Une complication particulière de la transplantation est à détailler : la survenue de lymphomes.

Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation sont des lymphomes malins non hodgkiniens. Leur incidence globale est d'environ 1 à 5 % à cinq ans. Ils surviennent soit précocement, soit tardivement après la greffe. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) joue un rôle déterminant dans la genèse de ces lymphomes.

Plusieurs formes de syndromes lymphoprolifératifs sont décrites selon le caractère poly- ou monoclonal et les anomalies cytogénétiques :

- formes bénignes : tableau de mononucléose infectieuse ;
- formes sévères : atteintes ganglionnaires ou, plus souvent, extraganglionnaires (75 % des cas) atteignant le greffon, le cerveau, le tube digestif.

Le traitement dépend du type de prolifération. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 représentent une nouvelle arme thérapeutique efficace pour les lymphomes CD20 + . La chimiothérapie est nécessaire dans les formes graves.

La prévention et la détection sont primordiales chez les patients séronégatifs pour l'EBV (particulièrement les enfants), qui représentent un groupe à haut risque :

- adaptation de l'immunosuppression ;
- mesure régulière de la charge virale EBV ;
- prophylaxie antivirale.

15.8.8 Les complications osseuses

Les lésions osseuses et les anomalies du métabolisme phosphocalcique atteignent, selon les séries publiées, 15 à 50 % des patients après transplantation rénale. Les manifestations cliniques incluent des douleurs osseuses et des fractures variées, atteignant notamment les hanches et les vertèbres ; le risque de fracture est augmenté d'environ 30 % comparativement aux sujets sains, et augmente avec l'âge. L'atteinte osseuse et métabolique prend la forme d'une aggravation de l'ostéodystrophie préexistante, ou apparaît dans les premières semaines ou mois suivant la greffe ; atteintes anciennes et récentes peuvent coexister.

L'atteinte osseuse est hétérogène : déficit de formation et de minéralisation osseuse avec ostéomalacie ou os adynamique chez certains patients, augmentation de la résorption osseuse par hyperparathyroïdie chez d'autres patients, sont les facteurs principaux de l'ostéodystrophie post-transplantation.

Divers mécanismes contribuent à la création des lésions osseuses :

- hyperparathyroïdie persistante, parfois autonomisée ;

- hypophosphatémie, fréquente, favorisant l'ostéopathie adynamique et l'ostéomalacie, liée à la fuite rénale de phosphate dépendante de l'hormone parathyroïdienne (PTH) ou d'un excès de production de FGF23 ;
- acidose métabolique favorisant la résorption osseuse ;
- déficit en vitamine D ;
- effets du traitement immunosuppresseur, avant tout les corticoïdes responsables d'un déficit de formation et d'un excès de résorption du tissu osseux par stimulation de l'activité ostéoclastique ; en outre le rôle nocif des anticalcineurines est probable.

La surveillance et la détection des anomalies osseuses demandent les dosages réguliers, de la calcémie, de la phosphatémie, des phosphatases alcalines osseuses ; de façon plus espacée le dosage de la PTH. Le diagnostic précis des anomalies osseuses repose sur l'ostéodensitométrie ; la biopsie osseuse, invasive n'est indiquée que dans les atteintes les plus sévères avec fractures récidivantes ou douleurs osseuses invalidantes.

Le traitement est individualisé, il ne peut pas être univoque devant la diversité des lésions osseuses post-greffe et de leurs mécanismes. Ses principaux éléments sont les suivants : calcitriol en cas de déficit en vitamine D ; cinacalcet en cas d'hyperparathyroïdie persistante et d'hypercalcémie ; correction de l'acidose métabolique par apport oral de bicarbonate de sodium ou de citrate de potassium ; correction de l'hypophosphatémie par apport oral de phosphore, si nécessaire. Le traitement par diphosphonates en cas de résorption osseuse prédominante est controversé. La parathyroïdectomie subtotale peut être indiquée si le cinacalcet échoue à corriger une hyperparathyroïdie persistante avec hypercalcémie.

15.9 Conclusions et perspectives

Un des problèmes majeurs de la transplantation reste la pénurie d'organes, pénurie illustrée par les quelques chiffres suivants : 3074 transplantations rénales ont été réalisées en 2013 ; à la date du 1er janvier 2014, il y a 9861 patients inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation rénale. L'écart entre ces deux chiffres ne cesse d'augmenter.

Le taux national des refus de prélèvements par les familles est de 33 % à l'échelon national et atteint 39 % en Île-de-France.

Pour lutter contre cette pénurie d'organes, plusieurs stratégies ont été initiées :

- la transplantation avec donneur vivant. On rappelle que dans certains pays comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou l'Allemagne, entre 40 et 50 % des transplantations rénales réalisées le sont avec donneur vivant. La France a longtemps eu une activité limitée dans ce domaine (5 à 7 % des transplantations). Mais du fait de la pénurie et des campagnes d'information, cette activité augmente lentement mais sûrement : 13 % des transplantations rénales en 2013 avec une activité de 20 % ou plus dans trois centres français ;
- la transplantation à partir de donneur à cœur arrêté. Cette activité se fait dans le cadre d'un protocole sous l'égide de l'Agence de la biomédecine (après accord signé du patient) avec une organisation très lourde pour les équipes médicochirurgicales. Pour la conservation de l'organe, une machine à perfuser les reins est indispensable. En 2013, 78 transplantations

avec donneur à cœur arrêté ont été effectuées. L'expérience des autres pays d'Europe montre des résultats à long terme identique à ceux des donneurs décédés de mort encéphalique dits « donneurs limites » (voir ci-dessous) ;

- les donneurs limites. L'âge d'un donneur potentiel n'a cessé de reculer. En 2013 en France, l'âge moyen des donneurs est de 56 ans et 35 % des donneurs ont plus de 65 ans. Ces donneurs ont souvent des pathologies cardiovasculaires. Il est important dans ce cas de diminuer au maximum le temps d'ischémie froide et de limiter la toxicité des anticalcineurines. Les machines à perfuser les reins sont de plus en plus utilisées pour ce type de donneur et semblent apporter une amélioration indiscutable ;
- les bi-greffes rénales. En cas de donneur particulièrement âgé et dont le débit de filtration glomérulaire estimé est de 50 mL/min/1,73 m^2, on peut proposer de greffer les deux reins à un receveur de plus de 65 ans. Ce programme est calqué sur le programme « *old for old* » élaboré par Eurotransplant. Cette activité représente 1,5 % des transplantations rénales réalisées en France. Les résultats en termes de fonction du greffon sont satisfaisants, malgré une incidence de complications chirurgicales plus élevée ;
- les greffes ABO-incompatibles. Elles sont réalisées depuis 30 ans dans certains pays comme le Japon où la notion de mort encéphalique n'est pas reconnue. Il s'agit de donneur vivant car le receveur doit avoir deux ou trois séances d'échanges plasmatiques avant la transplantation afin d'éliminer les iso-agglutinines naturelles. Les résultats à long terme sont très bons et il n'y a pas de « surtraitement » immunosuppresseur lourd. Ce type de transplantation est cependant impossible chez les patients qui ont des taux d'iso-agglutinines très élevés ;
- les dons croisés. Le principe est simple : un couple donneur–receveur a une incompatibilité ABO avec taux élevé d'iso-agglutinines. Un second couple a une incompatibilité immunologique (*cross-match* positif). L'Agence de la biomédecine va alors organiser un échange de rein afin que la greffe soit réalisable pour les deux couples. Le don croisé est autorisé en France depuis la révision de la loi de bioéthique de 2011. La première transplantation de ce type a été réalisée en France en février 2014 ;
- les refus. Malgré des campagnes d'information, le taux de refus reste depuis 20 ans voisin de 33 %. Il faut sûrement améliorer la communication sur ce sujet, d'autant plus que l'ensemble des représentants des communautés religieuses ont clairement exprimé leur non-opposition au prélèvement d'organe.

Bibliographie

Halloran PF, deFreitas DG, Einecke G, et al. An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants. Am J Transplant 2010;10:2215–22.

Legendre C (sous la direction de). La transplantation rénale. Paris : Médecine Sciences Flammarion Lavoisier ; 2011. 942 pages.

Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 2010;363:1451–62.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003;349:2326–33.

Rein et hémopathies malignes

16

Hematologic malignancies and the kidney

Marie-Noëlle Peraldi
Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot Paris, France
mail : mnperaldi@gmail.com

Résumé

Des affections rénales diverses peuvent compliquer le cours de diverses hémopathies malignes. Dans les dysglobulinémies, en premier lieu le myélome, l'atteinte rénale, d'une grande fréquence, est liée à la production de l'immunoglobuline (Ig) monoclonale, avec dépôt intrarénal de chaînes légères qui peut prendre des formes diverses : néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux composés de l'Ig ; amylose glomérulaire AL ; tubulopathie proximale complexe (syndrome de Fanconi) ; glomérulosclérose ; néphropathie cryoglobulinémique. Des essais thérapeutiques en cours permettent d'espérer d'améliorer le pronostic vital de la dysglobulinémie, aggravé par la présence d'une insuffisance rénale. Dans d'autres hémopathies, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, leucémies chroniques ou aiguës, l'atteinte rénale est consécutive à un envahissement néoplasique rénal ou de la voie excrétrice urinaire ou à la libération de produits tumoraux. Les suites d'allogreffe de moelle osseuse peuvent être compliquées par des néphropathies aiguës précoces, ou plus tardivement par diverses affections rénales chroniques.

Mots clés : Hémopathies malignes ; Néphropathies ; Myélome ; Tubulopathies ; Amylose

Abstract

Several renal diseases may occur in hematologic malignancies. Nephropathies affecting about half of the patients with plasma cell dyscrasias, above all multiple myeloma, are directly caused by the production of monoclonal immunoglobulin (Ig) and the deposition of light chains in the kidney. The latter can take several forms: 1. tubulointerstitial nephropathies: cast nephropathy with light chain obstruction of the tubules and renal failure, or toxicity to the proximal tubule with Fanconi syndrome; 2. glomerulopathies: amyloidosis AL, or nodular glomerulosclerosis in Randall disease, or cryoglobulinemic nephropathy. Kidney diseases aggravate the outcome of plasma cell dyscrasias, which could be improved by novel therapies currently (2014) under investigation. In other malignancies: Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphomas, acute or chronic leukemias, nephropathies may be due to renal or urologic neoplastic infiltration, or to the systemic liberation of various tumoral products. Following bone marrow transplant, renal complications may occur including: early acute kidney injury; later on, various chronic nephropathies (some of them possibly due to graft versus host disease).

Keywords: Hematologic malignancies; Nephropathies; Myeloma; Tubulopathies; Amyloidosis

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00016-X

16.1 Atteintes tubulo-interstitielles au cours des dysglobulinémies

Le rein est fréquemment lésé au cours des proliférations plasmocytaires. L'atteinte rénale est directement liée à la sécrétion de l'immunoglobuline (Ig) monoclonale. Elle peut se traduire par des dépôts glomérulaires (amylose AL ou dépôts granuleux non amyloïdes), une accumulation dans les cellules tubulaires proximales (syndrome de Fanconi) ou encore une précipitation dans les tubes distaux (néphropathie à cylindres myélomateux [NCM] ou tubulopathie myélomateuse), cette dernière situation étant de loin la plus fréquente. Les études expérimentales suggèrent que les propriétés propres des Ig monoclonales sont responsables du type d'atteinte rénale observée.

Récemment, est né le concept de « MGRS » (pour Monoclonal Gammopathy of Renal Significance) qui regroupe les diverses atteintes rénales (tubulo-interstitielles ou glomérulaires) qui peuvent être isolées (en l'absence de myélome) chez un patient porteur d'une gammapathie monoclonale jusqu'à maintenant qualifiée de bénigne. Il faut dans ce cas caractériser l'atteinte rénale, cette atteinte à elle seule justifiant la mise en route d'un traitement spécifique du clone plasmocytaire.

16.1.1 Tubulopathie myélomateuse ou néphropathie à cylindres myélomateux (NCM)

16.1.1.1 Tableau clinique

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente du myélome, touchant près de 50 % des patients atteints. Point important, l'insuffisance rénale persistante est un facteur pronostique majeur au cours du myélome, avec un impact négatif sur la survie. Elle traduit souvent une masse tumorale sévère. La NCM est la première cause d'insuffisance rénale au cours du myélome, représentant 70 à 80 % des cas d'atteinte rénale organique au cours du myélome. L'insuffisance rénale est inaugurale dans 30 à 40 % des cas. Elle est suffisamment sévère pour nécessiter l'épuration extrarénale dans 10 à 20 % des cas.

Le tableau clinique associe :

- une IRA souvent sévère ou rapidement progressive :
  - souvent révélatrice du myélome, notamment en cas de myélome à chaînes légères,
  - chez un sujet en règle générale âgé de plus de 55 ans,
  - avec une protéinurie absente à la bandelette mais quantifiable en biochimie et pouvant atteindre 10 g/L, composée majoritairement de chaînes légères d'Ig. L'analyse de la protéinurie par l'électrophorèse des protéines urinaires est un élément clé de la démarche diagnostique : si l'albuminurie est inférieure à 1 g/24 h, les diagnostics à envisager sont la NCM et le syndrome de Fanconi. Dans le cas contraire, les diverses atteintes glomérulaires doivent être envisagées ;
- des signes de prolifération plasmocytaire : hypergammaglobulinémie polyclonale, douleurs osseuses, anémie ; l'électrophorèse des protéines plasmatiques doit être systématiquement prescrite chez tout sujet âgé hospitalisé pour IRA ;
- la présence très fréquente d'un facteur déclenchant de l'IRA :

- déshydratation quelle que soit sa cause,
- infection,
- hypercalcémie,
- injection de produits de contraste iodés,
- médicaments interférant avec l'hémodynamique intrarénale : anti-inflammatoires non stéroïdiens (très souvent prescrits pour les douleurs), diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Lors du diagnostic de myélome et lors du suivi, l'analyse de l'évolution de la maladie repose en grande partie sur le dosage des chaînes légères libres sériques. Les critères internationaux de réponse aux traitements sont définis en fonction de l'effet obtenu sur ce dosage.

16.1.1.2 Aspects histologiques

L'indication de la biopsie rénale systématique reste matière à controverse devant un tableau clinique évoquant fortement une NCM. Elle montre des lésions de nécrose tubulaire avec deux signes associés :

- la présence de cylindres obstructifs, d'aspect hyalin, fragmenté, constitués de chaînes légères monotypiques kappa ou lambda et de protéine de Tamm-Horsfall. Les tubes obstrués sont souvent entourés de cellules géantes et de macrophages, cette réaction au voisinage des cylindres étant très évocatrice de myélome. L'examen en immunofluorescence confirme le caractère monoclonal des chaînes légères présentes dans les lumières (Figure 16.1). Les cylindres prédominent dans les tubes distaux et peuvent ne pas être vus si la biopsie est très superficielle ;

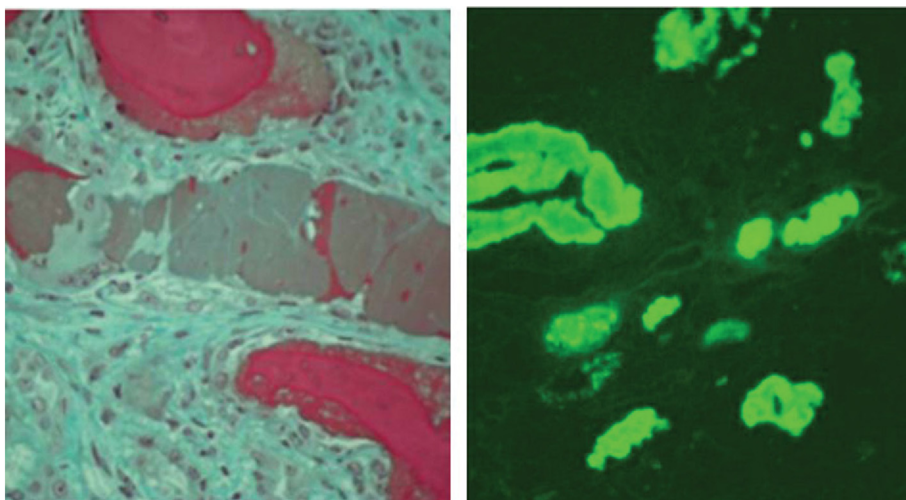


Figure 16.1 Tubulopathie myélomateuse. Microscopie optique : tubule obstrué par des cylindres fragmentés (à gauche) ; immunofluorescence : positivité avec le sérum antichaînes légères lambda (à droite).

- la présence d'un infiltrat tubulo-interstitiel marqué composé de cellules inflammatoires, avec fibrose plus ou moins étendue.

Les glomérules sont le plus souvent normaux, mais on peut parfois observer du matériel composé de chaînes légères monotypiques dans la chambre urinaire. Ces lésions témoignent d'un reflux depuis les tubes distaux vers les glomérules.

La biopsie rénale a une valeur pronostique : elle apprécie l'importance de la fibrose et permet de quantifier le nombre de cylindres obstructifs, nombre corrélé à l'évolution de la fonction rénale et à la réponse hématologique.

16.1.1.3 Physiopathologie

Trois facteurs principaux sont associés à la survenue d'une NCM : le débit urinaire de la chaîne légère, la structure même de la chaîne légère et les conditions locales au niveau du tube distal :

- le débit urinaire des chaînes légères joue un rôle important. Après filtration glomérulaire, les chaînes légères libres sont normalement métabolisées par les cellules tubulaires proximales via la mégaline. En cas de débit urinaire important, les capacités de réabsorption et d'élimination sont dépassées. Des études anciennes ont montré que l'IRA survenait dans 16 % des cas si l'excrétion urinaire de chaînes légères était de 1 g/24 h, dans 47 % des cas entre 1 et 10 g/24 h et dans 63 % des cas si l'excrétion de chaînes légères urinaires est supérieure à 10 g/24 h. Toute situation qui réduit le débit urinaire ou augmente la concentration de chaînes légères (par exemple déshydratation, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, IEC) favorise la survenue de l'IRA. Cependant ce critère quantitatif n'est pas le seul responsable ;
- la structure de la chaîne légère intervient. Les chaînes légères d'Ig sont constituées de 220 acides aminés avec une région constante et une région variable, cette dernière très diverse. En particulier, trois régions hypervariables appelées CDR1, CDR2 et CDR3, responsables de l'affinité des Ig, ont été identifiées. La région CDR3 peut se lier à neuf acides aminés de la protéine de Tamm-Horsfall, mais l'affinité dépend de la présence de certains acides aminés au sein de la région CDR3. Ainsi, certaines chaînes légères vont avoir une affinité plus grande pour la protéine de Tamm-Horsfall, favorisant ainsi la survenue de lésions rénales ;
- la composition du fluide tubulaire au niveau du tube distal intervient. La protéine de Tamm-Horsfall est une protéine exclusivement synthétisée par les cellules de la branche large ascendante. Le rôle de cette protéine, qui est la principale protéine excrétée dans l'urine par un sujet normal, reste inconnu. Cette protéine a des propriétés particulières : elle est capable de former un « gel » à la surface cellulaire lorsque la concentration de sodium, mais surtout de calcium ou d'ions H+ augmente dans le fluide tubulaire. Cette propriété explique pourquoi l'hypercalcémie, l'utilisation de diurétiques de l'anse ou encore un pH acide sont des facteurs précipitant l'insuffisance rénale.

16.1.1.4 Traitements et évolution

16.1.1.4.1 Traitement préventif

Il est indispensable et repose sur :

- l'éducation du patient chez qui le myélome est connu : boissons alcalines, traiter vite toute déshydratation, éviter les imageries avec produits de contraste iodés, éviter les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

- des mesures à prendre en urgence dès que l'on suspecte le diagnostic de NCM : hydratation par voie veineuse, alcalinisation des urines pour obtenir un pH urinaire égal ou supérieur à 7, correction rapide d'une hypercalcémie (hydratation sans diurétiques de l'anse et biphosphonates), traitement d'une infection concomitante, arrêt des IEC, ARA II et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

16.1.1.4.2 Chimiothérapie

Aucune étude randomisée prospective n'est disponible chez les patients avec NCM traités par dialyse.

Le traitement est décidé par l'équipe d'hématologie comme suit :

- dexaméthasone à fortes doses ;
- chimiothérapies incluant l'adriamycine, les alkylants (cyclophosphamide) et de plus en plus souvent les traitements dits « modernes » que sont la thalidomide (et le lenalinomide voisin) et le bortezomib. Le traitement actuel le plus prescrit chez le patient en dialyse est l'association de dexaméthasone et de bortezomib (Velcade®). Ce dernier est un inhibiteur du protéasome. C'est un traitement relativement bien toléré et qui ne nécessite pas d'adaptation de doses au cours de l'insuffisance rénale. Une étude randomisée multicentrique en cours évalue son efficacité ;
- traitement intensif par melphalan à hautes doses suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagé dans certains cas ;
- surveillance de la réponse au traitement reposant sur la quantification du pic, mais surtout sur la quantification des chaînes légères libres sériques.

16.1.1.4.3 Choix de la membrane de dialyse

Récemment a été mise au point une membrane de dialyse à larges pores (dialyseur HCO) qui permet une épuration efficace des chaînes légères, avec une réduction de 35 à 70 % des chaînes légères libres en deux à trois heures. Des séances quotidiennes de cinq heures s'avèrent efficaces pour réduire la concentration de chaînes légères en association avec le bortezomib ou la thalidomide. Cette membrane a pour inconvénient d'entraîner une perte d'albumine et d'autres protéines plasmatiques. Deux études randomisées (étude MYRE et étude EULITE) sont en cours pour évaluer l'intérêt de cette membrane sur le sevrage en dialyse. D'autres membranes de dialyse à capacité adsorbante telles que la membrane PMMA pourraient avoir un intérêt.

16.1.1.4.4 Échanges plasmatiques

L'indication classique de la réalisation d'échanges plasmatiques au cours du myélome est le rare syndrome d'hyperviscosité. Plusieurs études randomisées ont conclu à l'inefficacité de cette technique. Cependant, des résultats obtenus par l'équipe de la Mayo Clinic en associant bortezomib et échanges plasmatiques ont relancé le débat sur l'intérêt des échanges pour diminuer la charge de chaînes légères libres circulantes.

16.1.1.4.5 Évolution et pronostic

La survenue d'une NCM au cours du myélome est un facteur de mauvais pronostic dans toutes les études. Les données de registre les plus récentes (2013) montrent une survie des patients diminuée de moitié lorsqu'il existe une insuffisance rénale

nécessitant la dialyse, avec une médiane de survie entre 10 et 20 mois selon les études, alors que le myélome sans atteinte rénale est considéré comme une maladie chronique évoluant sur quatre ans ou plus. Cette diminution de survie reflète la charge tumorale importante souvent présente chez les patients avec insuffisance rénale majeure. Le sevrage de la dialyse et la récupération d'une fonction rénale ne concernent que 15 à 20 % des patients. Cependant, les traitements récents (bortezomib et thalidomide) et une meilleure épuration des chaînes légères libres plasmatiques viendront peut-être modifier le sombre pronostic actuel.

16.1.2 Autres insuffisances rénales aiguës observées au cours du myélome

En dehors de la NCM, de nombreuses causes d'IRA peuvent survenir au cours du myélome. La plupart de ces IRA, souvent transitoires, ne seront que citées ici : hypercalcémie ; hyperuricémie ; déshydratation extracellulaire ; états infectieux ; néphropathie induite par les produits de contraste iodés ; rarement infiltration tubulo-interstitielle par des plasmocytes.

Il faut également signaler la fréquence élevée de pyélonéphrites aiguës chez les patients avec myélome.

16.1.3 Syndrome de Fanconi

16.1.3.1 Tableau clinique

Le syndrome de Fanconi, relativement rare, regroupe les signes en rapport avec des anomalies de transport au niveau des tubes proximaux : glycosurie normoglycémique ; protéinurie de faible débit ; acidose métabolique tubulaire ; hypo-uricémie ; hypokaliémie ; hypophosphatémie et douleurs osseuses faisant découvrir une ostéomalacie (voir chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

Ces signes sont rarement tous présents. Le plus souvent, la chaîne légère impliquée est de type kappa. Une insuffisance rénale est souvent présente. Le pic monoclonal s'intègre soit dans le cadre d'un myélome de faible masse tumorale, soit dans le cadre d'une MGRS.

16.1.3.2 Lésions histologiques

Elles se manifestent essentiellement au niveau des cellules tubulaires proximales, site de réabsorption et de dégradation des chaînes légères. L'examen histologique met en évidence des cristaux constitués le plus souvent de chaînes légères kappa dans le compartiment lysosomal des cellules tubulaires proximales (Figure 16.2).

16.1.3.3 Prise en charge

La prise en charge dépend de la masse tumorale en rapport avec l'Ig monoclonale. Du fait de la présence fréquente d'une insuffisance rénale associée, de plus en plus d'équipes ont tendance à proposer un traitement par chimiothérapie.

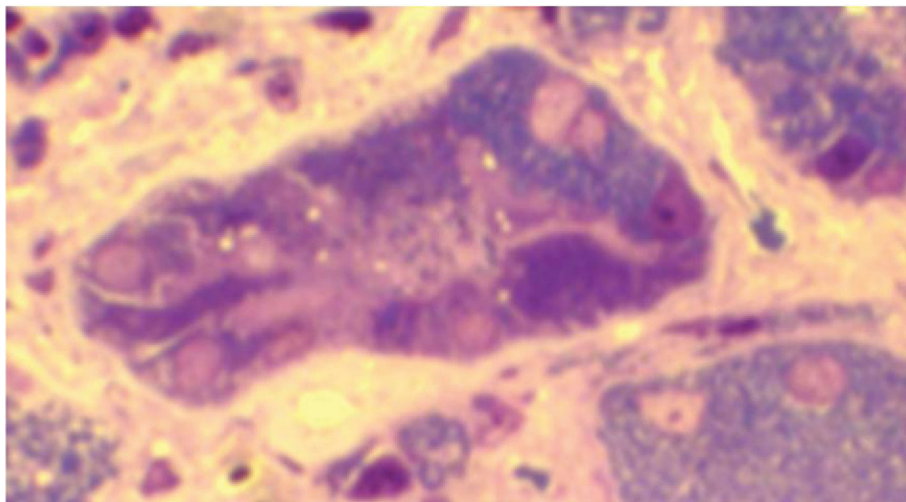


Figure 16.2 Myélome. Syndrome de Fanconi. Microscopie optique : tubule contourné proximal contenant un « cristal » constitué d'une chaîne légère kappa.

16.2 Atteintes glomérulaires au cours des dysglobulinémies

16.2.1 Atteintes glomérulaires à dépôts organisés

16.2.1.1 Amylose AL (amyloidosis light-chain)

16.2.1.1.1 Tableau clinique

L'amylose AL représente environ 80 % des causes d'amylose. Elle concerne environ dix individus par an par million d'habitants et correspond à 10 % des biopsies rénales effectuées chez l'adulte. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. L'atteinte rénale est le point d'appel qui conduit au diagnostic dans environ 60 % des cas. Point important, et contrairement à la tubulopathie myélomateuse, dans 70 % des cas, elle accompagne un myélome de faible masse tumorale ou une Ig monoclonale isolée. Les signes cliniques associent :

- un syndrome néphrotique sans hématurie et avec une hypotension orthostatique évocatrice ;
- une insuffisance rénale organique présente dans 50 % des cas. La taille des reins peut être conservée dans environ un tiers des cas ;
- une atteinte cardiaque (cardiomyopathie non dilatée, troubles de conduction…) présente dans 60 % des cas et qui est le principal facteur pronostique de la maladie. Il existe un score dit « score de la Mayo Clinic » qui prend en compte les valeurs de NT-proBNP et de troponine et a une bonne valeur prédictive de la survie ;
- une neuropathie périphérique ;
- une macroglossie ;
- des ecchymoses péri-orbitaires très évocatrices ;
- des manifestations digestives et hépatiques.

Les chaînes légères le plus souvent en cause sont d'isotype lambda. Le dosage des chaînes légères libres sériques doit être fait au diagnostic et lors du suivi pour apprécier l'effet des traitements.

Une vingtaine de cas d'amylose AH ont été décrits avec délétion au niveau d'une chaîne lourde d'Ig, le plus souvent d'isotype gamma1.

16.2.1.1.2 Aspects histologiques

La biopsie rénale ne doit pas être réalisée systématiquement car elle expose à un risque hémorragique du fait de l'infiltration amyloïde des parois vasculaires et en cas de déficit acquis en facteur X ou en facteur IX, tous deux décrits au cours de l'amylose. La biopsie est le plus souvent réalisée dans la muqueuse rectale, ou surtout au niveau des glandes salivaires accessoires, qui met en évidence des lésions d'amylose dans au moins 80 % des cas.

Si la biopsie rénale est réalisée, elle met en évidence des dépôts biréfringents en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo. Ces dépôts prédominent initialement dans le mésangium puis s'étendent et forment des nodules qui modifient l'ensemble de la structure glomérulaire. Ils sont également présents au niveau des parois capillaires. L'examen en immunofluorescence confirme la présence au sein des dépôts de chaînes légères monotypiques le plus souvent lambda (Figure 16.3).

16.2.1.1.3 Traitement

L'amylose AL est probablement la plus grave des complications des proliférations lymphoplasmocytaires. Le but du traitement est d'éradiquer un clone souvent indétectable. L'atteinte cardiaque est la première cause de décès.

Le traitement initial est comparable à celui du myélome. La place du traitement intensif avec autogreffe est aujourd'hui discutée. Il n'existe aucune preuve quant à

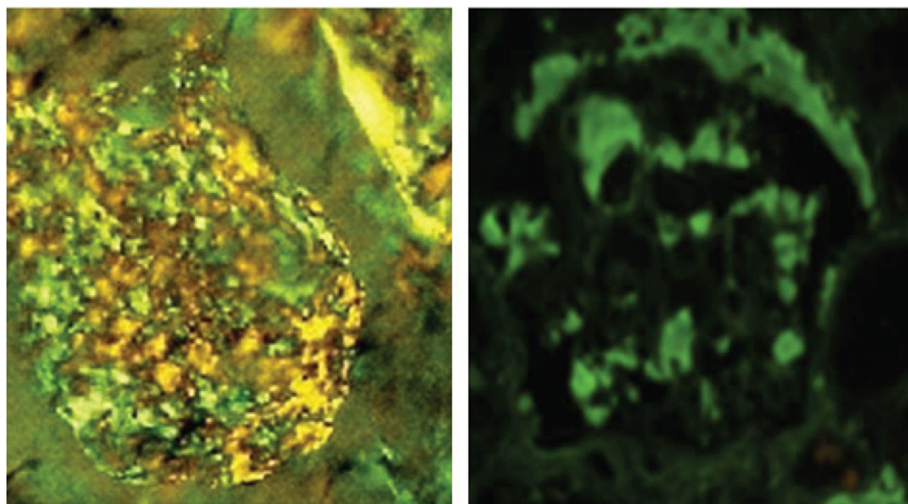


Figure 16.3 Amylose AL. Microscopie optique en lumière polarisée : glomérule siège de dépôts biréfringeants (à gauche) ; immunofluorescence : positivité des dépôts avec le sérum antichaînes légères lambda (à droite).

l'efficacité des bloqueurs du système rénine-angiotensine, qui sont souvent très mal tolérés du fait de l'hypotension. L'hypotension rend également difficile la prise en charge en hémodialyse au stade d'insuffisance rénale terminale.

16.2.1.2 Cryoglobulinémies de types I et II

Selon la classification de Brouet, les cryoglobulinémies de type I ont deux composants monoclonaux et celles de type II ont un composant monoclonal (le plus souvent IgM kappa) réagissant avec le fragment Fc d'IgG polyclonales. Ces dernières sont beaucoup plus fréquentes (les cryoglobulinémies de type III, polyclonales sont traitées dans le chapitre « Néphropathies glomérulaires »).

La fréquence de l'atteinte rénale au cours de ces cryoglobulinémies est de 30 % dans une étude récente. La présentation clinique comprend :

- une insuffisance rénale chronique avec protéinurie non néphrotique et hématurie microscopique (60–75 % des cas) ;
- un syndrome néphritique aigu (25 % des cas) ;
- une hypertension artérielle (HTA) très fréquente ;
- de nombreuses manifestations extrarénales évocatrices surtout en cas de cryoglobulinémie de type II, parmi lesquelles : nécrose cutanée, syndrome de Raynaud, polyarthralgies, neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, myocardiopathie et une hypocomplémentémie.

L'examen histologique rénal met en évidence une glomérulonéphrite membranoproliférative avec infiltration inflammatoire importante du floculus, dépôts endomembraneux volumineux et thrombi obstruant les lumières capillaires.

La chaîne légère impliquée est d'isotype kappa dans 80 % des cas.

La cryoglobulinémie est isolée (MGRS) dans 40 % des cas et est associée dans les 60 % restants à une maladie de Waldenström, un myélome, une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome malin non hodgkinien.

16.2.1.3 Glomérulonéphrite immunotactoïde ou GOMMID

Il s'agit d'une affection très rare caractérisée par la présence de dépôts organisés d'Ig ayant une organisation particulière en microscopie électronique. Cette atteinte rénale atteint surtout les sujets de 60 ans ou plus et se caractérise par une protéinurie souvent de rang néphrotique, une hématurie microscopique et une insuffisance rénale présente dans plus de la moitié des cas. L'atteinte extrarénale est très rare. Cette lésion survient chez un patient avec une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome. Elle est associée de façon inconstante avec la présence d'un pic monoclonal détectable. Une hypocomplémentémie en l'absence de cryoglobulinémie peut être présente.

16.2.1.4 Atteintes glomérulaires à dépôts non organisés

16.2.1.4.1 Maladie de dépôts de type Randall ou MIDD (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease)

La maladie des dépôts de chaînes d'Ig monoclonales (chaînes légères ou plus rarement chaînes lourdes) se distingue des amyloses AL par l'absence d'affinité pour le

rouge Congo et par l'absence d'organisation fibrillaire des dépôts, qui ont un aspect granuleux. L'atteinte rénale est glomérulaire, vasculaire mais aussi tubulaire. Ces pathologies se caractérisent par une fibrose souvent d'évolution rapide.

16.2.1.4.1.1 Tableau clinique Il associe :

- une atteinte rénale constante et souvent révélatrice, qui se traduit par une insuffisance rénale, une protéinurie souvent néphrotique, et plus rarement une hématurie microscopique. L'HTA est inconstante ;
- une atteinte systémique (cardiaque, hépatique, neurologique…) souvent moins symptomatique et moins grave que celle observée au cours de l'amylose AL. L'atteinte cardiaque a cependant un impact pronostique majeur.

Le plus souvent, la chaîne légère monoclonale est de type kappa avec une fréquence élevée du sous-groupe rare de variation VK4.

Cette affection peut s'intégrer dans un myélome souvent de faible masse tumorale ou dans une MGRS.

16.2.1.4.1.2 Histologie rénale La biopsie rénale montre des dépôts monotypiques de chaînes légères d'Ig le plus souvent kappa dans le mésangium et sur les membranes basales notamment tubulaires qui paraissent épaissies. Les lésions glomérulaires peuvent réaliser une véritable glomérulosclérose nodulaire (Figure 16.4). Les dépôts vasculaires sont très fréquents.

16.2.1.4.1.3 Traitement L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est souvent rapide. Le traitement vise à éradiquer le clone plasmocytaire. Il est moins bien codifié que dans l'amylose AL.

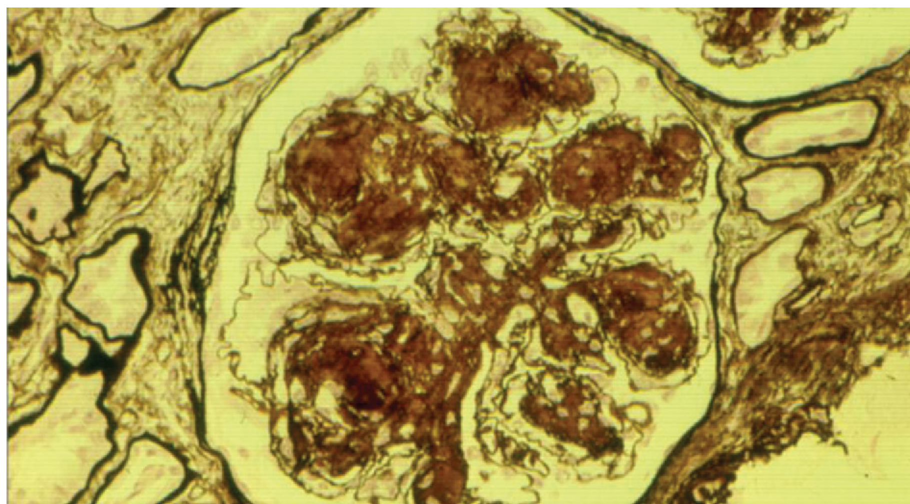


Figure 16.4 Maladie de Randall. Microscopie optique : aspect de glomérulosclérose nodulaire.

16.2.1.4.2 Glomérulonéphrite proliférative à dépôts non organisés d'Ig

Cette entité rare se caractérise par une glomérulonéphrite proliférative sans signes extra-rénaux et sans cryoglobulinémie, mais avec une hypocomplémentémie. Les dépôts sont constitués d'IgG1 et d'IgG3. Il n'y a pas de prolifération plasmocytaire anormale. Un composant monoclonal est mis en évidence dans environ 50 % des cas (MGRS).

16.2.2 Glomérulonéphrites à dépôts isolés de C3

Cette pathologie est évoquée dans le chapitre « Néphropathies glomérulaires ».

16.3 Atteintes rénales au cours des autres hémopathies malignes

16.3.1 Lymphome de Hodgkin

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SNLGM) est associé à la maladie de Hodgkin surtout dans les sous-types avec cellularité mixte ou sclérose nodulaire. L'association est observée dans 0,5 % des cas de maladie de Hodgkin. Le syndrome néphrotique peut être satellite du diagnostic de la maladie de Hodgkin ou d'une rechute. Il s'accompagne alors de signes généraux (fièvre, sueurs…). Il peut aussi précéder le diagnostic de plusieurs mois, rendant indispensable la surveillance clinique rapprochée après diagnostic de SNLGM chez un sujet jeune (20 à 50 ans). Point important, le syndrome néphrotique est corticorésistant dans 50 à 60 % des cas. La physiopathologie du SNLGM survenant dans ce cadre reste mal connue. Il guérit habituellement avec le traitement spécifique du lymphome.

Dans des cas beaucoup plus rares, des syndromes néphrotiques secondaires à des lésions de HSF ou à d'exceptionnelles amylose AA ont été décrits en association avec la maladie de Hodgkin.

16.3.2 Leucémie lymphoïde chronique

Plusieurs atteintes rénales sont associées à la leucémie lymphoïde chronique :

- glomérulonéphrites membranoprolifératives associées à une cryoglobulinémie de type II le plus souvent ;
- GOMMID ;
- glomérulopathie extramembraneuse ;
- SNLGM rarement.

16.4 Complications rénales de l'allogreffe de moelle osseuse

Les atteintes rénales sont des complications fréquentes de l'allogreffe de moelle osseuse, avec de nombreux types d'atteinte rénale décrits. Schématiquement, on distingue :

- les atteintes précoces qui sont souvent des complications du conditionnement (irradiation) et des différents traitements associés : nécrose tubulaires aiguës, maladies veino-occlusives (tableau de syndrome hépatorénal), microangiopathies thrombotiques, néphropathies induites par le virus BK ;
- les atteintes tardives : glomérulopathies extramembraneuses (associées aux lésions de la maladie du greffon contre l'hôte [GVH] chronique), plus rarement SNLGM, insuffisance rénale chronique multifactorielle progressive, et dont l'incidence selon les études varie de 5 à 30 %.

16.5 Syndrome de lyse tumorale aiguë

Ce syndrome qui complique le traitement chimiothérapique d'hémopathies malignes est décrit en détail dans le chapitre « Insuffisance rénale aiguë ».

Bibliographie

Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. Nephrol Dial Transplant 2010;25:419–26.

Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012;120:4292–5.

Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:231–9.

Ronco P, Plaisier E, Aucouturier P. Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases. Contrib Nephrol 2011;169:221–31.

Terrier B, Karas A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. Medicine 2013;92:61–8.

Troubles hydroélectrolytiques

Disorders of water and electrolyte metabolism

17

Alain Kanfer
Médecin honoraire de l'hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France
mail : alain.kanfer@noos.fr

Résumé

L'égalité des entrées et des sorties d'eau et d'électrolytes, sodium, potassium, ions H^+, bicarbonate, calcium, phosphore, ainsi que leur répartition adéquate entre le secteur extracellulaire (le « milieu intérieur ») et le secteur cellulaire assurent la constance en volume et en composition des liquides de l'organisme, en dépit de variations importantes, dans les limites physiologiques, des apports et des pertes (sudorales ou pulmonaires). Des troubles hydroélectrolytiques, parmi lesquels la déshydratation extracellulaire avec hypovolémie, les œdèmes, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, les désordres de l'équilibre acide-base sont fréquents, compliquent des affections médicales, chirurgicales, obstétricales de tous ordres, et sont parfois iatrogènes. Ils peuvent aider au diagnostic de situations complexes ou mal documentées. Ils sont dus à des facteurs extrarénaux ou rénaux, souvent associés. Les facteurs extrarénaux sont des apports inadéquats, excessifs ou insuffisants d'eau ou d'électrolytes, et/ou des déperditions digestives, cutanées, pulmonaires, non ou imparfaitement compensées. Les facteurs rénaux correspondent à une ou plusieurs anomalies fonctionnelles ou lésionnelles rénales, ou à des désordres des systèmes hormonaux réglant l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes. La mesure du volume des urines, l'analyse de leur composition, et leur confrontation avec les données plasmatiques et hormonales sont utiles au diagnostic étiologique et physiopathologique du trouble. Fondé sur ces données biocliniques, le traitement des troubles hydroélectrolytiques, incluant des situations d'urgence vitale, est efficace dans la plupart des cas.

Mots clés : Troubles de l'hydratation ; Kaliémie ; Équilibre acide-base ; Calcémie ; Phosphatémie

Abstract

The balance between intake and output of water and electrolytes – sodium, potassium, H^+ ions, bicarbonate, calcium, phosphate – as well as their adequate redistribution between extracellular and intracellular fluids, allow maintenance of volume and composition of body fluids in the normal range; this holds true even in spite of large daily variations (within the physiological limits) in the intakes and in the losses of water and electrolytes. Water and electrolyte disorders occur in all fields of medicine. The most frequent ones

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00017-1

are extracellular volume depletion with hypovolemia, edema, hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia and disorders of acid-base metabolism; some of them may be of iatrogenic origin. In addition to their clinical consequences, such disorders can aid to understand complicated situations. These disorders are of non-renal or of renal origin, both being often associated. Non-renal causes are inadequate (either excessive or insufficient) intakes of water and/or electrolytes, or digestive, cutaneous, pulmonary losses not or not enough compensated. Renal causes involve functional defects or anatomic lesions of the kidneys, or disturbances of hormonal systems that regulate excretion of water and electrolytes. Urine volume and composition along with plasma and hormonal data are useful tools leading to a precise diagnostic obtained on pathophysiological grounds. On this understanding, water and electrolyte disorders, including those threatening life, can be treated successfully in the majority of the patients.

Keywords: Water metabolism disorders; Kalemia; Acid-base disorders; Calcium; Phosphate

17.1 Composition hydrominérale de l'organisme ; métabolisme de l'eau et du sodium

L'eau est un constituant essentiel de l'organisme : elle représente 45 à 70 % du poids corporel. Le volume d'eau totale, le volume extracellulaire et le volume plasmatique sont accessibles à une mesure directe, utilisant la méthode de dilution d'un traceur, radioactif ou non, se distribuant uniformément dans un secteur considéré : deutérium pour la mesure de l'eau totale, bromure pour la mesure de l'eau extracellulaire. Le volume liquidien est égal au quotient de la quantité de substance traçante injectée par sa concentration plasmatique. L'analyse des compartiments liquidiens de l'organisme peut être faite également par les méthodes d'impédance bioélectrique. La teneur en eau totale est de 45 à 60 % du poids corporel chez l'adulte, plus importante chez le sujet jeune (≈ 60 %) que chez le sujet de plus de 60 ans (40–45 %), chez l'homme que chez la femme, chez le sujet maigre que chez le sujet obèse. Chez le nourrisson, la teneur en eau est plus élevée, de l'ordre de 65–70 %. L'eau est répartie en deux compartiments séparés par la membrane cellulaire (Tableau 17.1) : le secteur cellulaire représente chez le sujet normal environ 60 % de l'eau totale et 30 à 35 % du poids corporel ; le secteur extracellulaire représente environ 40 % de l'eau totale, soit 20 à 25 % du poids corporel. Il est important de noter que chez le sujet obèse, la part du secteur extracellulaire augmente, tendant à représenter 50–55 % de l'eau totale. Le secteur extracellulaire est lui-même divisé en deux compartiments : l'un extravasculaire incluant lymphe, espaces interstitiels et eau d'imbibition (30 à 35 % de l'eau totale), l'autre vasculaire plasmatique (7 à 8 % de l'eau totale, soit 4 à 5 % du poids corporel ou 40 à 50 mL/kg). Le sodium est le cation principal du secteur extracellulaire ; ses sels en constituent le squelette osmotique ; le potassium joue ce rôle dans le secteur cellulaire. L'osmolalité est identique dans les deux secteurs (290 ± 5 mOsm/kg H_2O). En dépit des variations habituelles, souvent considérables, des apports d'eau et de sodium (à l'intérieur des limites physiologiques), et de leurs sorties extrarénales (pertes respiratoires ou sudorales), la constance de composition et de volume des

Tableau 17.1 Volume et composition des secteurs liquidiens de l'organisme (homme adulte de 70 kg ayant un indice de masse corporelle normal)

	Secteur cellulaire : 25 L[a]	Secteur extracellulaire : 17 L
	290 ± 5 mOsm/kg H_2O	Liquides interstitiels et d'imbibition : 13,5 L Plasma : 3,5 L 290 ± 5 mOsm/kg H_2O
	mmol/L	mmol/L
Na	5–15	138–142
K	130–160	3,6–5
Ca	2–3	2,25–2,6
Mg	15–25	0,8–0,9
Cl	0–5	100–105
HCO_3	5–10	23–27
PO_4	100–130	0,8–1,4
Urée	4–6	4–6
Glucose	4–6	4–6
Protides	200–400 g/L	Protides plasmatiques : 65–70 g/L Protides « interstitiels » : 0–2 g/L

[a] La concentration en substances dissoutes est plus grande dans les cellules que dans les liquides extracellulaires. Cependant l'osmolalité des deux secteurs est identique en raison de la dissociation incomplète d'ions polyvalents cellulaires.

liquides de l'organisme est maintenue par l'intervention de mécanismes qui assurent l'égalité des entrées et des sorties d'eau et de sodium :

- ajustement des apports d'eau aux besoins sous l'influence de la sensation de soif ;
- ajustement de l'excrétion rénale d'eau réglée par la sécrétion d'hormone antidiurétique (HAD), et de l'excrétion rénale de sodium réglée par la sécrétion d'aldostérone antinatriurétique et du facteur natriurétique auriculaire (ANF).

La pleine efficacité de ces hormones implique le maintien d'une perfusion rénale normale et l'intégrité anatomique et fonctionnelle de leurs récepteurs, et des canaux ioniques et aqueux des cellules tubulaires rénales.

Chez l'adulte normal, l'osmolalité urinaire varie selon les apports de 50–70 à 1000–1200 mOsm/kg H_2O. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de l'eau filtrée par le glomérule est réabsorbée dans le tubule rénal ; pour 70 % environ, la réabsorption a lieu dans le tubule proximal, de façon iso-osmotique non ajustable. La réabsorption adaptable (ajustable) d'eau a lieu dans le tubule collecteur cortical et médullaire. Dans ces segments, l'HAD (arginine-vasopressine, AVP) se fixe sur son récepteur V2 à la face basolatérale des cellules principales tubulaires. Consécutivement, l'action cellulaire de l'hormone provoque l'ouverture d'un canal aqueux membranaire (aquaporine 2) présent à la fois sur la face luminale et dans le cytoplasme de la cellule. Celle-ci devient perméable à l'eau et permet son transfert de la lumière tubulaire vers le capillaire péritubulaire. Ce phénomène implique l'existence d'un gradient osmotique corticomédullaire de l'interstitium et des vaisseaux péritubulaires. Ainsi, en présence d'HAD, le fluide tubulaire,

hypotonique dans le tubule distal en raison de l'imperméabilité à l'eau (et non aux solutés) de la branche ascendante de l'anse de Henlé, se concentre progressivement du cortex vers la papille en tendant à s'équilibrer avec l'osmolalité péritubulaire progressivement croissante. La réabsorption de sodium a également lieu dans tous les segments du néphron : environ 70 % sont réabsorbés, avec l'eau, dans le tubule contourné proximal. La réabsorption adaptable (ajustable) du sodium a lieu pour sa plus grande part dans le tube collecteur cortical, sous l'influence de l'aldostérone, qui se fixe sur son récepteur à la face basolatérale des cellules épithéliales. L'aldostérone provoque :

- l'augmentation du nombre de « pompes » Na/K-ATPase à la face basolatérale des cellules expulsant le sodium de la cellule ;
- l'augmentation de la perméabilité des canaux à sodium (sensibles à l'amiloride) à leur face apicale.

Les deux phénomènes concourent au passage transcellulaire de sodium de la lumière tubulaire vers le capillaire péritubulaire. Une part de la réabsorption ajustable de sodium a lieu dans le canal collecteur médullaire, où elle est inhibée par l'ANF.

Les capacités physiologiques d'excrétion de l'eau vont de 0,4 à 12–15 L d'eau par jour (chez l'adulte), sans modification de la natrémie ; les capacités physiologiques d'excrétion du sodium vont de 10–20 à 250–300 mmol/j, sans modification appréciable du volume extracellulaire.

17.2 Troubles de l'hydratation

Toute anomalie de l'hydratation correspond à un déséquilibre du bilan d'eau et/ou de sodium. Un état de déshydratation peut être dû : à une insuffisance primitive d'apport d'eau et/ou de sodium ; à des pertes rénales ou extrarénales anormales d'eau et/ou de sodium non ou insuffisamment compensées. Une hyperhydratation peut être due : le plus souvent à une rétention rénale anormale d'eau ou de sodium ; rarement à un excès des apports dépassant les capacités physiologiques du fonctionnement rénal. Le trouble de l'hydratation est purement extracellulaire en cas de gains ou de pertes ne modifiant pas l'osmolalité extracellulaire ; le trouble de l'hydratation est cellulaire ou global en cas de gains ou de pertes non iso-osmotiques, la modification de l'osmolalité extracellulaire entraînant un transfert d'eau vers ou hors des cellules.

L'investigation étiologique d'un trouble de l'hydratation extracellulaire ou cellulaire est schématisée dans l'Encadré 17.1.

Il est important d'obtenir le maximum d'informations avant la mise en route du traitement, notamment en estimant l'état du secteur extracellulaire ; en faisant analyser d'urgence un échantillon d'urines éventuellement prélevé par sondage ; en obtenant rapidement les concentrations d'urée sanguine et d'uricémie. Chez beaucoup de patients, notamment patients obèses, cardiaques, anémiques, l'estimation clinique du volume du secteur extracellulaire est incertaine et peut être aidée par la mesure de la pression veineuse centrale, par des données d'imagerie thoracique ou abdominale (voir ci-après), plus rarement par la mesure isotopique du volume sanguin ou par celle de l'impédance bioélectrique à faible fréquence.

Encadré 17.1 Investigation étiologique d'un trouble de l'hydratation

Pesée

Estimation clinique du volume extracellulaire et du volume plasmatique :

- état cutané, mesure de la pression artérielle, présence ou non d'œdèmes, hématocrite, protidémie, cliché thoracique.

Ionogramme plasmatique

Osmolalité plasmatique (P_{osm}) (mOsm/kgH_2O) :

- mesure directe par cryoscopie ;
- estimation : P_{osm} = ([Na] × 2 + [glucose] + [urée]) (mmol/L)

Créatininémie, urée sanguine, uricémie

Diurèse horaire. Natriurèse par litre ou par 24 heures

Osmolalité urinaire (U_{osm}) sur échantillon (+ détermination du rapport U/P_{osm}) :

- mesure directe par cryoscopie ;
- estimation :
  - Uosm (mOsm/kg H_2O) ≈ [$Urée_u$] + 2 × ([Na_u] + [K_u]) (mmol/L),
  - ou Uosm (mOsm/kg H_2O) ≈ (31 400) × (densité urinaire – 1).

Analyse de l'état cardiaque, rénal, hépatique, pulmonaire, endocrinien

Anamnèse des prises médicamenteuses

17.2.1 Troubles de l'hydratation cellulaire : hyponatrémie et hypernatrémie

17.2.1.2 Hyponatrémie, hyperhydratation cellulaire

17.2.1.2.1 Définition

La natrémie est inférieure à 135 mmol/L. Quand l'urée sanguine et la glycémie sont normales et que le patient n'a pas reçu de perfusion de substance osmotiquement active, l'osmolalité plasmatique est basse, inférieure à 280 mOsm/kg H_2O : l'hyperhydratation cellulaire, par transfert d'eau du secteur extracellulaire vers les cellules est certaine. La mesure directe de l'osmolalité plasmatique dans ce cas est souhaitable, mais non strictement indispensable. En cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC) avec hyponatrémie, l'osmolalité plasmatique vraie peut être normale ou élevée en raison de l'élévation de l'urée plasmatique (16 mOsm/g). Cependant l'urée pénètre librement dans les cellules et ne joue pas sur les mouvements d'eau : l'osmolalité efficace (osmolalité mesurée – osmolalité liée à l'urée plasmatique) est normale. En cas d'hyperglycémie du diabète décompensé ou de perfusion de substances osmotiquement actives (mannitol, glycérol, urée), et en cas de grande hyperprotidémie (> 100 g/L) ou d'hyperlipidémie avec sérum lactescent, diminuant la part relative de l'eau dans le volume plasmatique, l'hyponatrémie peut être associée à une osmolalité plasmatique vraie et efficace normale ou élevée. Dans ces cas, la mesure directe de l'osmolalité plasmatique est nécessaire : l'osmolalité plasmatique « efficace », non mesurable, et l'état d'hydratation cellulaire sont estimés en confrontant

la natrémie, l'osmolalité plasmatique mesurée directement, et les données anamnestiques et cliniques. Dans la suite de ce chapitre, seules les hyponatrémies avec hypo-osmolalité plasmatique vraie ou efficace, et hyperhydratation cellulaire, de loin les plus fréquentes, sont envisagées.

17.2.1.2.2 Signes, conséquences cliniques

Les conséquences sont d'autant plus nettes que l'hyponatrémie s'est installée brusquement, en quelques heures ou un à deux jours ; à l'opposé, les hyponatrémies chroniques installées très progressivement peuvent être peu symptomatiques, même pour des concentrations inférieures à 120 mmol/L. L'hyperhydratation cellulaire cérébrale étant atténuée par un phénomène adaptatif : la perte d'osmolytes intracellulaires. Les signes peuvent se limiter à une anorexie, des nausées, des vomissements. Les plus importantes conséquences sont neuropsychiques, en rapport avec l'œdème cellulaire cérébral, reflet de l'hyperhydratation cellulaire : somnolence, torpeur, confusion, coma sans signes de localisation avec signe de Babinski bilatéral. Fréquente chez les personnes âgées, l'hyponatrémie chronique peut être responsable de manifestations peu spécifiques : troubles de la mémoire, troubles de la démarche et chutes avec risque de fractures favorisées par l'ostéoporose. L'électroencéphalogramme montre des anomalies diffuses non spécifiques. Des lésions cérébrales, entraînant un coma progressif, peuvent être la conséquence soit d'une hyponatrémie aiguë insuffisamment corrigée provoquant un œdème cérébral parfois irréversible, soit de la correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique provoquant dans les jours suivants une myélinolyse centropontique. Dans ce dernier cas, le diagnostic est fait par scanner cérébral et/ou IRM, montrant l'hypodensité de la partie centrale du pied de la protubérance.

17.2.1.2.3 Classification des hyponatrémies

Les hyponatrémies sont classées selon l'état du secteur extracellulaire, élément décisif de la décision thérapeutique.

17.2.1.2.3.1 Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire Toute situation de déshydratation extracellulaire (DEC) par pertes hydrosodées digestives, sudorales ou rénales peut être accompagnée d'une hyponatrémie (voir Section 17.2.2.2 « Déshydratation extracellulaire »).

L'hyponatrémie est déterminée par plusieurs facteurs :

- stimulation non osmotique, par les volorécepteurs, de la sécrétion d'HAD et de la réabsorption rénale d'eau, consécutive à l'hypovolémie ;
- ingestion d'eau ou de boissons hypotoniques, par sensation de soif, elle-même stimulée par l'hyperangiotensinémie consécutive à l'hypovolémie.

Ces deux phénomènes contribuent à limiter l'hypovolémie, mais au prix d'un abaissement de la natrémie et de l'osmolalité du secteur extracellulaire. L'hyponatrémie peut être, en milieu hospitalier, aggravée par la perfusion excessive de fluides hypotoniques ou ne contenant pas de sels de sodium (glucose isotonique avant tout). Quatre situations particulières sont envisagées ci-après.

L'hyponatrémie des traitements diurétiques est fréquente, surtout chez le sujet âgé prenant des diurétiques thiazidiques ou apparentés, souvent associée à une hypokaliémie et à une alcalose métabolique. L'hyponatrémie est expliquée dans ces cas par la séquence suivante :

- hypovolémie par perte hydrosodée due au diurétique ;
- stimulation des sécrétions d'angiotensine et d'HAD, et de la soif.

Selon la quantité de boissons ingérée on constate :

- soit une volémie et un volume extracellulaire peu abaissés au prix d'une hyponatrémie profonde (< 120 mmol/L) ;
- soit une volémie et un volume extracellulaire nettement diminués avec natrémie de l'ordre de 125 mmol/L.

Dans le premier cas, le diagnostic peut être difficile avec le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), si la prise de diurétique est méconnue ou niée : un élément distinctif est l'élévation de l'uricémie en cas de prise de diurétique (par effet direct du médicament), alors qu'elle est abaissée en cas de SIADH. L'arrêt du traitement et l'apport de sodium permettent de normaliser la natrémie en quelques jours, en association avec l'apport oral de chlorure de potassium si nécessaire.

L'hyponatrémie de l'insuffisance surrénale aiguë est accompagnée d'autres anomalies plasmatiques évocatrices : hyperkaliémie, acidose métabolique (AM) hyperchlorémique, hypoglycémie.

L'hyponatrémie du syndrome des pertes sodées d'origine cérébrale (*cerebral salt wasting* [CSW] *syndrome*) se constitue après hémorragie méningée et dans les suites de la neurochirurgie. Rare, ce syndrome est caractérisé par une polyurie avec natriurèse pouvant atteindre 500 mmol/24 h ou plus, probablement par sécrétion excessive de peptides natriurétiques, BNP (*brain natriuretic peptide*) et ANF par les cellules myocardiques et/ou l'hypothalamus. Ce syndrome doit être distingué des SIADH d'origine neurologique, dont le traitement est différent (voir ci-après).

Une autre situation rare est l'hyponatrémie avec hypovolémie par perte rénale de sodium observée à la phase initiale de certaines hypertensions malignes (voir chapitre « Néphropathies vasculaires »).

Les signes cliniques principaux des hyponatrémies avec DEC sont associés à ceux de l'hyponatrémie elle-même, ceux des DEC pures, au premier plan l'hypovolémie avec hypotension artérielle et risque de collapsus. La perte de poids est modérée (2 à 3 kg chez l'adulte). Une insuffisance rénale fonctionnelle avec élévation dissociée de l'urée sanguine et de la créatininémie est constante. La mesure de la natriurèse avant traitement, confrontée à l'état clinique, est un élément essentiel du diagnostic étiologique.

Traitement : le traitement comporte, en plus de la thérapeutique étiologique, l'apport de sels de sodium : chlorure le plus souvent, associé au bicarbonate en cas d'AM sévère. Le NaCl peut être apporté sous forme isotonique (soluté physiologique) ou hypertonique, selon le degré de l'hyponatrémie, le volume du secteur extracellulaire, l'état cardiaque du patient. En cas d'hyponatrémie majeure, inférieure ou égale à 115 mmol/L, avec hypovolémie marquée et signes neurologiques, d'installation rapide (1 à 2 jours), l'administration de soluté salé hypertonique est

indispensable. Par exemple : 2 à 3 g de NaCl (sous forme d'ampoules à 20 %) sont injectés toutes les trois à quatre heures, dans le tuyau d'une perfusion de soluté physiologique en 12 à 24 heures, ou perfusion d'un soluté hypertonique de sodium à 20 g pour 1000 mL (342 mmol/L de Na) ou à 30 g pour 1000 mL (513 mmol/L). La natrémie est mesurée toutes les quatre à six heures : l'administration de NaCl hypertonique est interrompue ou ralentie quand la natrémie s'est élevée vers 125–128 mmol/L. La perfusion de soluté physiologique est guidée par l'état volémique et cardiopulmonaire.

17.2.1.2.3.2 Hyponatrémie avec hyperhydratation extracellulaire : hyperhydratation globale Toutes les situations d'hyperhydratation extracellulaire, c'est-à-dire les états œdémateux, peuvent être compliquées d'hyponatrémie (voir section « Hyperhydratation extracellulaire »). Les plus fréquentes sont l'insuffisance cardiaque globale et la cirrhose du foie. L'hyponatrémie et les œdèmes sont dus à l'association d'un trouble rénal d'excrétion de l'eau (osmolalité urinaire > osmolalité plasmatique) au trouble rénal d'excrétion du sodium (natriurèse < 20 mmol/L). La diminution du volume sanguin circulant efficace est à l'origine de ces deux troubles, par stimulation non osmotique de la sécrétion d'ADH et mise en jeu maximale du système rénine-angiotensine avec stimulation extrême de la sécrétion d'aldostérone. L'insuffisance rénale fonctionnelle, fréquente dans ces cas, diminue également les capacités d'excrétion rénale d'eau libre.

Les signes cliniques associés à l'hyponatrémie sont les œdèmes, avec prise de poids de plusieurs kilos, atteignant parfois 20 kg en plus chez l'adulte. Des œdèmes viscéraux, une anasarque peuvent être présents.

Le traitement comporte : la restriction hydrique et sodée stricte : 500 mL d'eau ou de soluté perfusé en tout, 2 g de NaCl (environ 35 mmol Na)/24 h ; l'administration de diurétiques. Les diurétiques de l'anse sont les plus efficaces dans cette situation car ils sont capables d'augmenter la clairance de l'eau libre même en présence d'une HAD circulante élevée, contrairement aux thiazidiques.

En cas d'hyperhydratation globale avec insuffisance rénale fonctionnelle majeure des grandes insuffisances cardiaques, l'épuration extrarénale déplétive peut être indiquée : dialyse péritonéale, hémodialyse, ultrafiltration (voir chapitre "Insuffisance rénale aiguë", sous-chapitre « Syndrome cardiorénal »).

17.2.1.2.3.3 Hyponatrémie avec volume extracellulaire normal, euvolémique

17.2.1.2.3.3.1 Hyponatrémie euvolémique avec osmolalité urinaire élevée : syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) L'hyponatrémie, par définition, est euvolémique et survient en l'absence d'insuffisance rénale et d'insuffisance surrénale ou thyroïdienne. La sécrétion d'ADH est réellement inappropriée. Elle est en effet :

- soit élevée, indépendante de tout stimulus osmotique ou volémique, totalement autonomisée (non freinable) ;
- soit déclenchée pour une osmolalité plasmatique et une natrémie plus basses que chez le sujet normal, par exemple 260 mOsm/kg H_2O et 125 mmol/L au lieu de 280 et 140 (c'est l'anomalie dite du « reset »).

La sécrétion anormale d'ADH est responsable de la réabsorption rénale excessive d'eau, et de l'osmolalité urinaire trop élevée (> 200 mOsm/kg H_2O) relativement à

l'hypo-osmolalité plasmatique. La clairance de l'eau libre (C_{H2O}) est négative, soit : C_{H2O} = V (volume urinaire) × (1 – U_{osm}/P_{osm}) < 0. La rétention d'eau entraîne, en plus de l'hyperhydratation cellulaire, une expansion mineure, indécelable cliniquement, du volume extracellulaire et de la volémie, que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone avec natriurèse supérieure à 50 mmol/L atténue encore. L'augmentation des clairances rénales de l'acide urique et de l'urée entraîne l'abaissement de leurs concentrations plasmatiques.

Les causes de SIADH sont indiquées dans l'Encadré 17.2. L'absence de cause décelable est fréquente, notamment chez le sujet âgé. À côté des signes directement liés à l'hyponatrémie, les autres signes sont ceux de la maladie sous-jacente. En cas de maladie neurologique, la distinction entre les conséquences de l'hyponatrémie et une atteinte organique préexistante du système nerveux peut être difficile. Les hyponatrémies de la période postopératoire sont provoquées par l'hypersécrétion d'HAD due au stress et à la douleur d'une part, et la perfusion excessive de solutés glucosés d'autre part. Elles surviennent surtout chez la femme. Elles sont parmi les plus sévères en raison de leur installation aiguë.

Traitement :
Il comporte la restriction hydrique stricte toujours indispensable : 500 mL de liquide de boisson en tout ; moins de 1000 mL de perfusions si celles-ci sont indispensables. Il faut distinguer :

l'hyponatrémie des SIADH chroniques sans troubles neuropsychiques patents.
Dans ces situations d'hyponatrémie installée progressivement, le but est d'élever la natrémie vers 130 mmol/L au rythme de 0,5 mmol/L/h environ, une correction

Encadré 17.2 Causes du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Cancer bronchopulmonaire
Autres cancers (cérébraux, digestifs, buccaux, ORL)
Autres affections pulmonaires :

- pneumopathies aiguës ;
- tuberculose.

Affections neurologiques :

- méningo-encéphalites ;
- traumatismes crâniens ;
- syndrome de Guillain-Barré ;
- porphyrie aiguë intermittente.

Période postopératoire après perfusion de solutés glucosés
Hyponatrémie par SIADH idiopathique des sujets âgés
Médicaments :

- chlorpropamide, vincristine, carbamazépine, cyclophosphamide, analogues synthétiques de l'hormone antidiurétique, fluoxetine, sertraline.

plus rapide pouvant exposer au risque de myélinolyse centropontique. La restriction hydrique peut, à elle seule, être efficace. Si ce n'est pas le cas, plusieurs méthodes (en l'absence de recommandations formelles en faveur de l'une d'entre elles) permettent d'obtenir ce résultat :

- administration orale d'un diurétique de l'anse, furosémide (40 à 80 mg/j) ou bumétanide (5 mg/j), avec compensation orale des pertes sodées urinaires par l'apport adéquat de NaCl,
- administration de déméclocycline (Alkonatrem®), antibiotique inhibant les effets rénaux de l'AVP/ADH : 600 à 1200 mg/j, capable de normaliser la natrémie en quatre à cinq jours, avec le risque d'installation d'une insuffisance rénale,
- administration orale d'urée en solution (15 à 45 g/j ou 0,5 g/kg/j), en recherchant l'effet de diurèse osmotique,
- administration de médicaments anti-ADH, aquarétiques, les vaptans (non encore disponibles en France en 2014) ;

l'hyponatrémie profonde (≤ 115 mmol/L) d'installation rapide compliquée de signes neuropsychiques.

Le but du traitement est de ramener en six à huit heures la natrémie vers 125–128 mmol/L. L'injection intraveineuse d'un diurétique de l'anse avec compensation des seules pertes urinaires de sodium, mesurées régulièrement à l'aide d'un sondage vésical, permet ce résultat : la méthode est applicable en service de soins intensifs, en surveillant la natrémie et la kaliémie. En pratique, une injection initiale de 80 mg de furosémide est faite ; la natriurèse des deux ou trois heures suivant l'injection est exactement compensée par l'injection intraveineuse ou la perfusion de soluté salé hypertonique. La répétition de ces deux mesures dépend de l'évolution de la natriurèse et de la natrémie ; les pertes urinaires de potassium sont compensées par une perfusion lente de KCl.

17.2.1.2.3.3.2 Hyponatrémie euvolémique avec osmolalité urinaire élevée des endocrinopathies : hypothyroïdie ; insuffisance surrénale corticotrope Les signes biocliniques sont identiques à ou très proches du SIADH dans ces deux affections, à rechercher systématiquement en présence de ce syndrome :

- par le dosage en routine de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) anormalement élevée dans l'hypothyroïdie, à confirmer ultérieurement par les dosages des hormones thyroïdiennes ; un autre signe évocateur d'emblée est l'élévation des enzymes musculaires sériques comme la CPK ;
- par le dosage de la cortisolémie, basse dans l'insuffisance corticotrope, alors que l'aldostéronémie est normale, contrairement à la situation d'insuffisance surrénale globale (voir ci-dessus la Section 17.2.1.2.3.1 « Hyponatrémie avec déshydratation extracellulaire »).

Dans ces deux situations, le traitement hormonal substitutif suffit généralement à normaliser rapidement la natrémie, en corrigeant le déficit d'excrétion rénale d'eau.

17.2.1.2.3.3.3 Hyponatrémie euvolémique avec urines abondantes et diluées, osmolalité urinaire basse C'est une situation rare où l'hyponatrémie survient alors que la fonction rénale de dilution de l'urine est conservée. L'osmolalité urinaire est basse, inférieure ou égale à 100 mOsm/kg H_2O, et on constate l'existence d'une polyurie. La concentration plasmatique d'HAD est indétectable. Les circonstances de survenue sont les situations d'ingestion de quantités excessives d'eau ou de boissons pauvres en osmoles, dépassant les capacités normales de dilution :

- malades mentaux, potomanes, buvant plus de 12 à 15 L d'eau par jour ;
- alcooliques dénutris : une hyponatrémie pouvant survenir pour une prise de boissons de 5 à 6 L/j, si la quantité alimentaire d'osmoles ingérées est de 300 mOsm au lieu des 900

mOsm de l'alimentation habituelle. Parce que l'osmolalité urinaire minimale physiologique est de ≈ 60 mOsm/kg H_2O (ou litre), la quantité maximale possible d'eau excrétable est de 900 mOsm/60 mOsm/kg H_2O = 15 L/j chez le sujet normal ; de 300 mOsm/60 mOsm/kg H_2O = 5 L seulement chez le sujet dénutri.

Traitement : la simple interruption de cette véritable intoxication hydrique suffit à ramener la natrémie à la normale en quelques heures.

17.2.1.3 Hypernatrémie, déshydratation cellulaire

17.2.1.3.1 Définition, circonstances générales de survenue

L'hypernatrémie est définie par une valeur supérieure à 145 mmol/L, l'osmolalité plasmatique étant supérieure à 300 mOsm/kg H_2O. La déshydratation cellulaire est certaine en cas d'hypernatrémie, l'hyperosmolalité plasmatique étant alors efficace, entraînant le transfert d'eau hors des cellules. Une déshydratation cellulaire peut également survenir en l'absence d'hypernatrémie si elle est due à la présence dans le plasma de substances osmotiquement actives, ne franchissant pas la membrane cellulaire :

- hyperglycémie du diabète sucré décompensé ;
- substances exogènes : apport excessif de glucosé hypertonique, de mannitol, de glycérol, d'acides aminés.

La natrémie est variable dans ces cas, car dépendante du transfert d'eau des cellules vers le milieu extracellulaire et le plasma (qui tend à l'abaisser), d'une part, et des pertes hydrosodées entraînées par la diurèse osmotique (qui tendent à l'augmenter), d'autre part. La mesure directe de l'osmolalité plasmatique par cryoscopie est souhaitable, surtout quand l'état clinique fait suspecter une déshydratation cellulaire en l'absence d'hypernatrémie. L'osmolalité plasmatique vraie, mesurée, et l'osmolalité plasmatique efficace sont alors considérées comme équivalentes. La mesure de l'osmolalité urinaire par cryoscopie est indispensable à la compréhension du mécanisme de la perte d'eau, qui peut être rénale ou extrarénale. À défaut de cryoscopie, on estime l'osmolalité urinaire, comme indiqué dans l'Encadré 17.1, d'après l'ionogramme ou la densité urinaire. Le rapport U/P osmotique est également calculé. L'augmentation, même modérée, de l'osmolalité plasmatique efficace entraîne chez le sujet normal une intense sensation de soif, par exemple dès que la natrémie augmente d'environ 2 % (par exemple de 141 à 144 mmol/L). *La constitution d'une hypernatrémie implique en conséquence la diminution de la sensation de soif ou l'impossibilité physique ou psychique de la satisfaire.* Aussi, ce trouble affecte électivement les nourrissons d'une part, et chez l'adulte les sujets comateux, les post-opérés intubés ou trachéotomisés, des patients hypodypsiques, les sujets âgés alités, certains malades mentaux, d'autre part. Des erreurs iatrogènes ou de surveillance sont souvent à l'origine du trouble ou de son aggravation chez les patients hospitalisés.

17.2.1.3.2 Signes, conséquences cliniques

Les signes propres de l'hypernatrémie et de la déshydratation cellulaire sont essentiellement neurologiques, peu spécifiques : torpeur, confusion, coma sans ou avec

signes de localisation dû à des hémorragies ou des thromboses intracérébrales qui peuvent laisser des séquelles définitives après correction de l'hypernatrémie. Les signes sont d'autant plus nets que l'hypernatrémie est d'installation aiguë, en quelques jours. La fièvre est fréquente chez l'enfant, même en l'absence de toute infection associée.

17.2.1.3.3 Classification des hypernatrémies et des déshydratations cellulaires

Les déshydratations cellulaires et les hypernatrémies sont classées en fonction de l'état du secteur extracellulaire.

17.2.1.3.3.1 Hypernatrémie avec déshydratation extracellulaire : déshydratation globale Les pertes hydrosodées peuvent être d'origine rénale : polyurie des accidents hyperosmolaires du diabète sucré, polyurie des perfusions de solutés hypertoniques, polyurie des levées d'obstacle urinaire, polyurie de l'alimentation entérale, l'hypercalcémie ; les pertes peuvent être à l'opposé d'origine extrarénale, digestives ou sudorales.

Les signes associent les troubles liés à la déshydratation cellulaire, et les conséquences de la DEC : hypovolémie et IRA fonctionnelle (prérénale). La déshydratation globale traduit la perte concomitante d'eau et de Na, non ou insuffisamment compensée, par hypodypsie, ou impossibilité pour le patient d'exprimer ou de satisfaire sa soif.
17.2.1.3.3.1.1 Déshydratation globale d'origine rénale : les polyuries par diurèse osmotique Les urines sont abondantes, avec osmolalité de l'ordre 300–350 mOsm/kg H_2O, et rapport U/P osmotique $\cong$ 1. Elles contiennent environ 50 mmol de Na/L, cette faible concentration relativement à la concentration du plasma en sodium favorise la survenue de l'hypernatrémie, l'osmolalité urinaire totale étant proche de l'isotonie en raison de la concentration en urée et/ou en glucose.

Les accidents hyperosmolaires du diabète sucré représentent les situations de déshydratation globale d'origine rénale les mieux caractérisées. L'élévation brusque de la glycémie au-dessus de 35–40 mmol/L avec osmolalité plasmatique atteignant ou supérieure à 330 mOsm/kg H_2O provoque :

- un transfert d'eau vers le secteur extracellulaire avec à la phase initiale une hyponatrémie (à corriger pour la glycémie) dite « hypertonique » ;
- une diurèse osmotique se traduisant par une polyurie de plusieurs litres par jour.

En l'absence de compensation, les volumes extracellulaires et cellulaires diminuent et l'hypernatrémie se constitue. L'hypernatrémie majore encore l'hyperosmolalité plasmatique, la déshydratation cellulaire, les troubles de la conscience avec altération de la sensation ou de l'expression de la soif. Un cercle vicieux est ainsi créé. L'accident est observé surtout chez les sujets âgés. La perte de poids est de plusieurs kilos chez l'adulte, souvent plus de 10 kg, et peut atteindre 25 % de l'eau corporelle totale. Son pronostic est grave, la mortalité étant liée à l'irréversibilité du coma ou à un accident cardiovasculaire ou à une infection. Chez certains patients, la gravité de l'accident hyperosmolaire est accrue par la présence concomitante d'une acidocétose.

La perfusion de solutés hypertoniques associant acides aminés, glucose et la perfusion de mannitol sont des causes fréquentes de diurèse osmotique avec déshydratation globale, observées en période postopératoire et en centre de réanimation.

La polyurie des levées d'obstacles urinaires complets, caractérisée par une concentration uréique urinaire élevée, peut entraîner une déshydratation globale si elle est incorrectement compensée. Une règle simple est, initialement, de compenser à moitié les pertes urinaires d'eau et d'électrolytes, compte tenu de la surcharge hydrosodée constituée pendant la phase anurique : l'objectif est de prévenir la déshydratation en évitant de perpétuer la polyurie.

L'alimentation entérale par sonde gastrique avec apport important de protides peut provoquer une diurèse osmotique riche en urée, éventuellement cause d'une hypernatrémie.

L'hypercalcémie est occasionnellement susceptible de provoquer par diurèse osmotique une hypernatrémie.

17.2.1.3.3.1.2 Déshydratation globale d'origine extrarénale Les urines sont peu abondantes, concentrées avec rapport U/P osmotique supérieur à 2, pauvres en sodium (Na $<$ 20 mmol/L).

La gastroentérite aiguë du nourrisson est à l'origine d'une telle situation, par la brutalité des pertes hypotoniques digestives, associées aux pertes sudorales, à l'impossibilité d'exprimer sa soif, et aux vomissements gênant l'administration de liquides.

Des pertes sudorales extrêmes sont rarement responsables à elles-seules de déshydratation globale en climat tempéré : en période caniculaire, elles contribuent à la déshydratation globale avec IRA fonctionnelle et à la surmortalité, surtout chez les sujets âgés dont la sensation de soif est souvent atténuée.

17.2.1.3.3.1.3 Traitement des déshydratations globales Le but du traitement est :

- en premier lieu de rétablir d'urgence la volémie, la situation la plus menaçante étant le risque de collapsus ;
- de reconstituer les volumes extracellulaires et cellulaires, la normalisation de la natrémie devant être obtenue progressivement, en 36 ou 48 heures, pour éviter la survenue d'un œdème cérébral en cas de correction trop rapide ;
- de compenser les pertes rénales ou digestives persistantes.

Le rétablissement de la volémie est réalisé par la perfusion de soluté salé isotonique, et/ou de substituts du plasma en cas de collapsus.

La reconstitution des volumes liquidiens de l'organisme demande l'apport de soluté salé hypotonique à 4,5 g pour1000 mL, la quantité à perfuser étant calculée d'après la perte de poids. Dans les accidents hyperosmolaires, en première approximation la perte de poids est d'environ 20 % de l'eau corporelle totale ; la quantité de soluté salé hypotonique à perfuser sera la suivante : poids actuel (kg) $\times$ 0,60 $\times$ 0,2 correspondant pour un patient de 75 kg à 9 L, à apporter en 36 heures environ, dont un tiers environ dans les six premières heures, et la moitié en 24 heures.

Cet exemple est indicatif et les perfusions sont à adapter à chaque cas individuel en fonction des examens cliniques, des pesées et des ionogrammes répétés trois à quatre fois par jour à la phase initiale du traitement.

À la réhydratation est associée, dans les accidents hyperosmolaires du diabète, l'injection d'insuline ordinaire : la posologie initiale est de 10 unités IV, à répéter ou à adapter selon les glycémies contrôlées toutes les heures. Le but est de ramener la glycémie vers 11 mmol (2 g)/L, en évitant ainsi tout accident hypoglycémique.

17.2.1.3.3.2 Hypernatrémie et déshydratation cellulaire avec hyperhydratation extracellulaire Cette situation rare est définie par l'association hypernatrémie–œdèmes périphériques ou viscéraux. Elle est le plus souvent iatrogène, liée à l'administration excessive de solutés hypertoniques de sodium en perfusion : notamment bicarbonate molaire pour ressuscitation cardiaque, ou pour traitement mal conduit d'une AM chez l'insuffisant rénal. Une circonstance exceptionnelle est la noyade en eau de mer.

Traitement : il associe l'apport d'eau ou de soluté glucosé hypotonique et l'injection d'un diurétique de l'anse. L'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) est indiquée en cas d'oligoanurie.

17.2.1.3.3.3 Hypernatrémie avec volume extracellulaire cliniquement normal : déshydratation cellulaire pure La perte de poids, constante, représente 5 à 8 % du poids corporel ; chez la plupart des patients sauf dans les cas de perte d'eau extrême, le volume extracellulaire ne varie pas de façon décelable. La cause en est une perte d'eau sans perte de sodium associée, d'origine rénale ou pulmonaire, non compensée par l'apport d'eau (hypodypsie ou soif non satisfaite, ou volontairement restreinte, voir ci-dessus). La natriurèse par 24 heures est variable, dépendante des apports de NaCl.

17.2.1.3.3.3.1 Hypernatrémie des pertes d'eau d'origine rénale : états polyuriques des diabètes insipides (DI) À la phase initiale (non traitée) des déshydratations cellulaires hypernatrémiques par polyurie des DI, l'osmolalité urinaire est inférieure à 300 mOsm/kg H_2O (densité < 1,010). Sa valeur est variable : de l'ordre de 100 mOsm/kg H_2O (densité < 1,005) avec rapport U/P osmotique d'environ 0,30 dans les cas les plus sévères ; ou de l'ordre de 170–200 mOsm/kg H_2O, avec rapport U/P osmotique d'environ 0,60–0,70. La polyurie peut atteindre 8 à 10 L/j.

Il est évident qu'en présence d'une hypernatrémie l'épreuve de restriction hydrique est dangereuse et contre-indiquée, alors qu'elle est utile au diagnostic des polyuries non compliquées, avec natrémie normale.

Diagnostic et causes des DI les DI sont de deux types : DI neurogéniques (centraux, diencéphalohypophysaires) et néphrogéniques (Tableau 17.2). Les DI neurogéniques sont dus à l'absence (DI total) ou plus souvent à l'insuffisance (DI partiel) de sécrétion de l'hormone antidiurétique, l'AVP. Les DI néphrogéniques sont dus à l'absence ou plus souvent à l'insuffisance de réponse du tubule rénal à l'HAD, par lésions anatomiques ou biochimiques des effecteurs de l'hormone : récepteurs V2, canal à l'eau (aquaporine 2) dont l'expression est diminuée dans la néphropathie du lithium et l'hypercalcémie.

Le diagnostic différentiel des DI peut être approché d'emblée en milieu hospitalier en administrant un analogue de l'HAD, le DDAVP (desmopressine) : chez l'adulte, 4 µg par voie parentérale ou 20 µg par pulvérisation nasale ; chez l'enfant, 1 µg par voie parentérale. En cas de DI neurogénique, le DDAVP corrige au moins partiellement le trouble de concentration de l'urine et on observe une élévation de l'osmolalité urinaire vers 500 mOsm/kg H_2O ou plus, et un rapport U/P osmotique supérieur à 1,5. À l'opposé, au cours des DI néphrogéniques, le DDAVP est sans effet ou a un effet mineur avec une osmolalité urinaire restant inférieure à 300 mOsm/kg H_2O ; au cours

Tableau 17.2 Principales causes des diabètes insipides (DI)

DI neurogéniques (centraux)	DI néphrogéniques
DI idiopathiques (familiaux ou non)	Héréditaire lié au sexe
Accident vasculaire cérébral	Hypokaliémie
Tumeurs hypothalamohypophysaires	Hypercalcémie
Traumatisme crânien	Néphronophtise
Méningo-encéphalites infectieuses	Intoxication par le lithium
Sarcoïdose	NIC[a] par obstacle urétéral
Histiocytose	Drépanocytose
DI post-hypophysectomie	

L'hypernatrémie complique les DI en cas de trouble de la soif (hypodypsie) associé ou d'impossibilité (d'origine physique ou neuropsychique) d'accès à l'eau accompagnant le déficit de concentration de l'urine.
[a] NIC : néphrite interstitielle chronique.

de ces derniers, il est possible qu'une sécrétion accrue de prostaglandines vasodilatatrices favorise le déficit de concentration de l'urine par vasodilatation des vaisseaux médullaires rénaux et consécutivement abaissement de l'osmolalité médullaire rénale.

Le diagnostic est confirmé en laboratoire par le dosage de l'HAD, en se référant aux abaques confrontant osmolalité urinaire et concentration plasmatique d'HAD : concentration basse (< 2 pg/mL) en cas de DI neurogéniques, concentration élevée (par exemple > 6 pg/mL) en cas de DI néphrogénique.

17.2.1.3.3.3.2 Pertes d'eau pulmonaires En milieu hospitalier, elles sont, plus souvent que les pertes rénales, responsables d'hypernatrémie avec déshydratation cellulaire pure. Un défaut de surveillance médicale est en cause. Les urines sont de volume et de composition adaptée : peu abondantes (≤ 500 mL/24 h chez l'adulte), concentrées (osmolalité urinaire ≥ 700 mOsm/kg H_2O, densité urinaire > 1,020) avec rapport U/P osmotique supérieur ou égal à 2. Cette situation affecte surtout :

- les sujets âgés infirmes ou déments, ou atteints d'accident vasculaire cérébral, surtout en cas d'affection fébrile avec tachypnée ;
- les sujets intubés ou trachéotomisés, ventilés ou non.

17.2.1.3.3.3.3 Traitement des hypernatrémies avec déshydratation cellulaire pure Le rétablissement d'une hydratation cellulaire normale implique l'apport initial de soluté hypotonique : au mieux glucosé à 25 ‰, qui n'expose pas à l'induction d'une diurèse osmotique susceptible de retarder la correction du trouble. La quantité de liquide à apporter est donnée par la formule suivante :

$$x \text{ (litres)} = (\text{poids corporel, kg}) \times 0{,}60 \times \left(\frac{\text{natrémie observée}}{140} - 1 \right)$$

Par exemple pour un adulte de 65 kg dont la natrémie est de 168 mmol/L, la quantité de glucosé hypotonique à perfuser est de 7,8 L :

$$(65 \times 0{,}6) \times \left(\frac{168}{140} - 1 \right).$$

La moitié est perfusée en huit heures environ pour abaisser la natrémie vers 148–150 mmol/L ; le reste est apporté plus progressivement en 36 heures environ. De plus, les pertes liquidiennes persistantes doivent être compensées par les perfusions adéquates en plus de la quantité indiquée par la formule.

Le traitement de la polyurie est entrepris de façon concomitante : DDAVP (desmopressine), 1 à 2 µg IV initialement en cas de DI neurogénique ; indométacine 2 mg/kg/j en cas de DI néphrogénique héréditaire, ou par intoxication au lithium.

Chaque fois que possible, le traitement étiologique est entrepris, par exemple : correction d'une hypokaliémie, d'une hypercalcémie ; réduction de la posologie du lithium ; corticothérapie d'une localisation post-hypophysaire d'une sarcoïdose.

17.2.2 Troubles de l'hydratation extracellulaire

17.2.2.1 Hyperhydratation extracellulaire : les états œdémateux

17.2.2.1.1 Définition, signes biocliniques

Les états œdémateux généralisés traduisent l'expansion du secteur interstitiel (extravasculaire) qui représente normalement 80 % du volume liquidien extracellulaire, le volume plasmatique, représentant les 20 % restants. En raison de cette expansion, le volume extracellulaire peut atteindre 30 % du poids corporel ou plus. Le volume plasmatique (et en conséquence le volume sanguin total) peut être normal, augmenté ou diminué dans les états œdémateux, de même que le volume artériel circulant efficace atteignant les reins, le cœur, le cerveau. Deux mécanismes sont impliqués dans la formation des œdèmes :

- la fuite de liquide plasmatique vers le secteur interstitiel, elle-même dépendante de l'élévation de la pression hydrostatique capillaire, de la baisse de la pression oncotique capillaire par hypoalbuminémie et de l'augmentation de la perméabilité propre de la paroi capillaire ;
- la rétention rénale de sodium et d'eau, qui permet le maintien de l'expansion du volume extracellulaire, et qui est elle-même sous la dépendance de plusieurs facteurs, hormonaux et non hormonaux diversement associés : hyperaldostéronisme secondaire, stimulation noradrénergique, anomalies primitives du fonctionnement tubulaire rénal, réduction extrême du débit de filtration glomérulaire (DFG). Dans tous les cas, il existe une rétention rénale de sodium maintenant l'état d'expansion du secteur extracellulaire. La rétention de sodium est selon les cas appropriée ou non à l'état de la volémie vraie ou efficace.

Les œdèmes généralisés sont non inflammatoires, blancs, mous, « prenant le godet », indolores, typiquement bilatéraux et symétriques. Ils prédominent aux parties déclives ou peuvent même y être apparemment limités : chevilles, jambes, région lombaire en cas d'alitement. Quand ils sont évidents, les œdèmes correspondent généralement à une prise de poids de 5 à 20 kg, parfois plus. Ils peuvent être ébauchés, remarqués par la marque des vêtements, ou la difficulté de mobiliser la bague ou l'alliance ; ils correspondent alors à une prise de poids de l'ordre de 2–3 kg. Quand la prise de poids atteint ou dépasse 10 kg, les œdèmes périphériques peuvent être associés à des épanchements des séreuses : plèvre, péritoine, péricarde. Le liquide est un transsudat pauvre en cellules avec concentration protéique inférieure à 10 g/L. Quand plusieurs épanchements séreux sont associés, un état d'anasarque

est réalisé. La natrémie est normale dans les états d'hyperhydratation extracellulaire pure ; elle est abaissée dans les cas d'hyperhydratation globale, par rétention rénale non iso-osmotique d'eau, liée à la sécrétion excessive d'HAD, parfois favorisée par le traitement diurétique.

L'estimation de la volémie, importante pour guider la décision thérapeutique, est difficile cliniquement. L'hypervolémie est probable en cas d'hypertension artérielle et évidente en cas d'œdème viscéral, pulmonaire ou cérébroméningé, associé aux œdèmes périphériques. Dans de nombreux autres cas, on s'efforce par l'examen clinique, de distinguer la volémie vraie et la volémie efficace. L'hémodilution avec diminution de l'hématocrite et de la protidémie est inconstante, d'interprétation incertaine, même si on connaît les valeurs antérieures, et en conséquence sans valeur diagnostique. La volémie efficace est une valeur non mesurable, correspondant au volume circulant artériel, efficace parce qu'atteignant les reins, le cœur, le cerveau. La volémie vraie peut être augmentée et la volémie efficace diminuée, par exemple dans l'insuffisance cardiaque globale et la cirrhose hépatique, et les mécanismes de survenue en seront détaillés ci-après. Une hypovolémie vraie, avec hypotension permanente ou orthostatique, est présente dans certains syndromes néphrotiques et peut survenir en toutes circonstances après traitement diurétique.

17.2.2.1.2 Causes des états œdémateux généralisés

17.2.2.1.2.1 Œdèmes du syndrome néphrotique Les œdèmes sont évocateurs du syndrome néphrotique s'ils ont les particularités suivantes, fréquentes mais inconstantes : installation souvent rapide (en quelques jours) ou même brutale (en quelques heures) ; pression artérielle normale ; caractère isolé avec bonne conservation de l'état général. La recherche positive de protéinurie sur échantillon (par bandelette réactive, puis au laboratoire) permet d'emblée le diagnostic. Le DFG est variable, souvent initialement normal ou proche de la normale avec créatininémie inférieure à 150 µmol/L et clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min/1,73 m^2 sc.

Deux mécanismes principaux expliquent les œdèmes du syndrome néphrotique, qui sont associés soit à une volémie normale ou augmentée, soit à une hypovolémie.

Les œdèmes avec volémie normale ou modérément augmentée sont les plus fréquents, suggérant l'absence de fuite du liquide plasmatique vers le secteur interstitiel malgré l'hypoalbuminémie et la baisse de la pression oncotique du plasma. La pression artérielle est à la limite supérieure de la normale, de l'ordre de 150/90 mmHg chez un adulte jeune. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie sont basses ou à la limite inférieure des concentrations normales, donc adaptées à la volémie. Le rôle possible de l'aldostérone reste controversé : la suppression de la sécrétion d'aldostérone par le captopril ne provoque pas d'excrétion sodée ; cependant la spironolactone a un effet diurétique indiscutable dans le syndrome néphrotique. Il est probable qu'une anomalie rénale est directement responsable, au moins en partie, du déficit d'excrétion sodée, mais sa nature reste inconnue chez l'homme. Chez l'animal, des désordres du fonctionnement du tube collecteur cortical, induisant la réabsorption du sodium, ont été mis en évidence dans des syndromes néphrotiques expérimentaux : augmentation de l'activité phosphodiestérase, enzyme dégradant la GMP cyclique

avec inhibition de l'effet du ANF ; activation du transporteur de Na sensible à l'amiloride sous l'effet du système des sérine-protéases (plasminogène-plasmine) et/ou l'effet de la réduction d'activité de la 11-bêta-hydroxy-stéroïde déhydrogénase. Le rôle d'une ou plusieurs de ces anomalies dans les syndromes néphrotiques humains n'est pas établi.

Les œdèmes néphrotiques avec hypovolémie sont moins fréquents ; ils affectent surtout les enfants ayant une néphrose lipoïdique (glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes) avec hypoalbuminémie inférieure à 15 g/L. Il existe une corrélation inverse entre la volémie d'une part et l'activité rénine plasmatique, l'aldostéronémie et la concentration d'AVP plasmatique d'autre part. La séquence suivante (« classique ») semble donc expliquer les œdèmes dans ces cas : hypoalbuminémie profonde → fuite extravasculaire de fluide plasmatique vers l'espace interstitiel → hypovolémie → stimulation du système rénine-angiotensine et stimulation de la sécrétion d'AVP → rétention excessive de sodium et d'eau par le tubule distal.

17.2.2.1.2.2 Œdèmes des syndromes néphritiques aigus Il s'agit dans la plupart des cas d'une glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique de l'enfant ou de l'adolescent. Les œdèmes sont associés aux signes suivants : HTA parfois sévère avec œdème aigu du poumon reflétant l'hypervolémie associée à l'expansion du secteur interstitiel ; protéinurie d'abondance variable ; hématurie microscopique ou macroscopique ; élévation modérée de la créatininémie vers 150–180 μmol/L ; abaissement marqué du complément sérique. La rétention hydrosodée est essentiellement due à un déséquilibre glomérulotubulaire : le DFG est brusquement réduit par diminution de la surface de filtration liée aux phénomènes exsudatifs locaux. À l'opposé, les fonctions tubulaires sont conservées avec réabsorption d'une fraction excessive de l'eau et du sodium du filtrat glomérulaire. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie sont abaissées de façon appropriée à l'hypervolémie.

17.2.2.1.2.3 Œdèmes de l'insuffisance rénale chronique (IRC) En l'absence de syndrome néphrotique dû à une glomérulonéphrite chronique, les œdèmes sont inhabituels au cours de l'IRC. Chez la plupart des malades, le bilan hydrosodé quotidien est nul : la natriurèse et la diurèse hydrique sont égales aux apports de Na et d'eau, et il n'y a pas de variation notable de poids. Le rein malade conserve en effet très longtemps la capacité d'excréter l'apport alimentaire habituel en sodium grâce à la remarquable adaptation du fonctionnement tubulaire distal. Cinq à 25 % du sodium filtré (au lieu de 0,5 % chez le sujet normal) sont excrétés par des mécanismes incomplètement connus, dont l'augmentation de sécrétion de l'ANF. Cependant le tubule rénal n'est plus capable de s'adapter à une brusque augmentation des apports de sodium, qu'il s'agisse d'un écart alimentaire, de l'ingestion excessive d'eau de Vichy ou d'une erreur médicale. De plus, quand le DFG devient inférieur à 10 mL/min/1,73 m^2, même l'apport alimentaire habituel de sodium (de l'ordre de 140 mmol/24 h, ≈ 8 g de NaCl) peut ne plus être excrété chez certains malades. Des œdèmes périphériques peuvent alors apparaître en dépit d'une natriurèse élevée, reflet d'une excrétion fractionnelle de sodium maximale (20–25 %) mais restant cependant inférieure aux apports. L'expansion du secteur extracellulaire concerne le secteur vasculaire comme le secteur interstitiel. La pression artérielle est élevée, et

un œdème aigu pulmonaire ou plus rarement cérébroméningé avec œdème papillaire au fond d'œil peut survenir.

17.2.2.1.2.4 Œdèmes de l'insuffisance rénale aiguë Les œdèmes sont dans ces cas dus à l'arrêt ou à la réduction extrême du DFG avec suppression presque totale de l'excrétion hydrique et sodée dans les formes oligoanuriques. Les œdèmes périphériques et viscéraux surviennent spontanément dans les glomérulopathies aiguës ou subaiguës ; en revanche, ils sont rares dans les nécroses tubulaires aiguës et sont alors souvent la conséquence d'un excès d'apport de sels de sodium, spontané ou iatrogène. L'apport de sodium doit être arrêté ou restreint au minimum (environ 25 mmol/j correspondant à 1,5 g de NaCl) dans toutes les formes anuriques ou oliguriques d'IRA, sauf DEC dûment constatée.

17.2.2.1.2.5 Œdèmes de la cirrhose hépatique Au cours de la cirrhose hépatique, les œdèmes sont associés à une ascite, et souvent à une circulation collatérale abdominale, à des angiomes stellaires ; à un ictère d'un degré variable ; à une hépatomégalie ou à une atrophie hépatique, à une splénomégalie. L'hyponatrémie est fréquente. La pression artérielle est souvent basse, de l'ordre de 100/60 mmHg. Le mécanisme des œdèmes inclut les éléments suivants :

- augmentation de la pression portale avec stockage de sang et augmentation de la pression veineuse splanchniques ;
- vasodilatation périphérique, avec baisse des résistances vasculaires et constitution de multiples anévrismes artérioveineux (comme les angiomes stellaires), dont l'effet est de court-circuiter la circulation capillaire, notamment rénale.

Ces deux phénomènes entraînent une baisse du volume circulant efficace avec stimulation de :

- la sécrétion de rénine, d'angiotensine et d'aldostérone, cette dernière ayant une corrélation inverse avec la natriurèse ;
- la sécrétion d'AVP avec déficit d'excrétion d'eau expliquant la constitution ou le maintien de l'hyponatrémie.

Le DFG des cirrhotiques œdémateux est corrélé inversement à l'activité rénine plasmatique et directement à la production rénale de PGE2, une prostaglandine vasodilatatrice. Les inhibiteurs de la synthèse de PGE2, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens, peuvent entraîner chez le cirrhotique une IRA.

17.2.2.1.2.6 Œdèmes idiopathiques Ils surviennent chez la femme presque exclusivement et sont aggravés par l'orthostatisme, le stress, parfois la période prémenstruelle. La prise de poids est de plus de 2 kg et peut atteindre 5 kg au plus, en peu de jours. Ils surviennent en l'absence de toute affection cardiaque, rénale, hépatique ou endocrinienne. Le mécanisme des œdèmes est mal connu. Plusieurs facteurs semblent en cause : stimulation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone et de la sécrétion d'AVP en position debout ; hyperperméabilité capillaire. Les œdèmes idiopathiques n'ont par eux-mêmes pas de conséquences graves. Cependant, ils sont esthétiquement gênants et conduisent souvent à la prise abusive de diurétiques, avec risque d'hypokaliémie.

17.2.2.1.2.7 Œdèmes d'origine médicamenteuse Les anticalciques antihypertenseurs entraînent des œdèmes chez environ 10 % des patients traités, par vasodilatation artériolaire extrême favorisant l'exsudation plasmatique hors du capillaire d'aval.

Le minoxidil est souvent responsable d'œdèmes par rétention rénale hydrosodée, elle-même consécutive à la baisse de la pression de perfusion du rein.

Les estrogènes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens favorisent la survenue d'œdèmes, mais en sont rarement seuls responsables.

17.2.2.1.2.8 Œdèmes de l'insuffisance cardiaque Voir chapitre "Insuffisance rénale aiguë", sous-chapitre « Syndrome cardiorénal ».

17.2.2.1.2.9 Œdèmes de la prééclampsie Voir chapitre « Rein et grossesse ».

17.2.2.1.3 Traitement : diurétiques, régime pauvre en sodium

Chaque fois que possible, le traitement de la maladie causale doit être entrepris. Dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (néphrose lipoïdique), la corticothérapie peut obtenir à elle seule la disparition de la protéinurie et des œdèmes. Dans la plupart des autres situations, la thérapeutique étiologique est impossible (cirrhose hépatique), ou insuffisante (insuffisance cardiaque) pour obtenir à elle seule l'amélioration du syndrome œdémateux : les diurétiques sont alors à envisager.

Les objectifs du traitement sont de :

- réduire ou supprimer les œdèmes viscéraux et/ou les épanchements séreux (pleuraux, péricardiques) associés aux œdèmes périphériques qui peuvent compromettre des fonctions vitales ;
- réduire ou supprimer les œdèmes périphériques massifs gênant l'activité physique, sociale, professionnelle.

Ces objectifs doivent être atteints tout en maintenant ou en rétablissant une volémie efficace avec perfusion rénale suffisante pour permettre d'augmenter l'excrétion rénale de sodium et d'eau.

Le but initial est d'obtenir un bilan hydrosodé négatif, quantifiable par la perte de poids quotidienne : les diurétiques sont donc associés à un régime désodé (environ 25 mmol Na/j, soit 1,5 g NaCl). Ultérieurement, le traitement a pour but de maintenir un volume extracellulaire et une volémie proches de la normale. Au long cours, il s'agit d'obtenir et de maintenir un bilan hydrosodé quotidien nul : les diurétiques sont indiqués chaque fois que les mécanismes responsables de la rétention rénale excessive de sodium et d'eau persistent, parce que la maladie sous-jacente n'a pas été guérie ou suffisamment améliorée par le traitement étiologique. Dans les cas favorables, ils obtiennent ce résultat tout en autorisant un régime alimentaire sapide, comprenant plusieurs grammes de sel par jour.

17.2.2.1.3.1 Mécanismes d'action des diurétiques Tous les diurétiques utilisés en clinique agissent en bloquant les canaux assurant la réabsorption du sodium à la face apicale (luminale) des cellules épithéliales tubulaires rénales.

Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, pirétanide) bloquent le cotransport Na-K-2Cl dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Les diurétiques thiazidiques et leurs dérivés bloquent le cotransport Na-Cl dans le tubule

distal. Ces deux classes de diurétiques augmentent la kaliurèse. Les diurétiques antikaliurétiques (triamtérène, amiloride) bloquent le contre-transport Na^{+}-H^{+} dans le tubule collecteur. La spironolactone est un inhibiteur compétitif de l'aldostérone au niveau du tubule collecteur inhibant l'effet stimulant de celle-ci sur la réabsorption de sodium à la face apicale et l'activité de la Na/K-ATPase basolatérale. La spironolactone n'est active qu'en présence de concentrations plasmatiques élevées d'aldostérone ; comme l'amiloride et le triamtérène, elle inhibe la kaliurèse et expose au risque d'hyperkaliémie.

17.2.2.1.3.2 Conduite à tenir L'indication d'une déplétion hydrosodée rapide est impérative en présence d'œdèmes viscéraux. Les diurétiques de l'anse sont indiqués, par voie orale ou intraveineuse, en raison de leur rapidité d'action (quelques minutes) : par exemple 20 à 80 mg de furosémide, 1 à 5 mg de bumétanide.

Le traitement d'entretien, en l'absence d'insuffisance rénale, consiste le plus souvent en l'association d'un diurétique thiazidique ou de l'anse et d'un diurétique antikaliurétique, ce qui permet d'équilibrer au long cours le bilan hydrosodé, d'avoir un régime alimentaire « raisonnablement » salé et sapide, et de maintenir une kaliémie normale. De nombreuses préparations commerciales réalisent cette association.

Dans l'IRC, tous les diurétiques antikaliurétiques sont contre-indiqués, en raison du risque d'hyperkaliémie. Les diurétiques de l'anse gardent leur efficacité même en cas d'insuffisance rénale majeure. Leur effet augmente avec leur posologie. Il peut être nécessaire d'atteindre des doses quotidiennes de furosémide de 100 mg/j ou plus quand le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 sc. Les thiazidiques peuvent être efficaces en renforçant l'effet du diurétique de l'anse.

La thérapeutique des œdèmes résistant au traitement diurétique dans l'insuffisance cardiaque est détaillée dans le chapitre "Insuffisance rénale aiguë", sous-chapitre « Syndrome cardiorénal ».

17.2.2.2 Déshydratation extracellulaire

17.2.2.2.1 Définition et quantification de la perte liquidienne

C'est la diminution du volume du secteur extracellulaire, avec conservation d'une natrémie et d'une osmolalité normales dans les DEC pures. Elle est la conséquence de pertes hydrosodées non ou insuffisamment compensées. Les signes biocliniques sont nets quand le déficit extracellulaire atteint 20 %, ce qui correspond à la perte d'environ 3 kg chez un adulte de 65 kg dont le volume extracellulaire est égal à 23 % du poids corporel, soit 65 × 0,23 × 0,2. Cela traduit la perte de 140 × 3 = 420 mmol de Na. La DEC est toujours accompagnée d'une hypovolémie qui en est la conséquence clinique la plus importante : dans l'exemple ci-dessus, le liquide plasmatique constituant environ 18 % du liquide extracellulaire, la volémie plasmatique, normalement de 65 × 0,23 × 0,18 (2,70 L) aurait diminué de 65 × 0,23 × 0,2 × 0,18 = 0,54 L (↓ 20 %). La DEC peut être plus sévère avec perte de 35 à 40 % du liquide extracellulaire ; dans l'exemple ci-dessus chez ce patient de 65 kg : perte de poids de 65 × 0,23 × 0,35 = 5,2 kg (8 % du poids corporel), avec perte de liquide plasmatique 65 × 0,23 × 0,35 × 0,18 = 0,94 L (↓ 35 %). Le déficit de Na est dans ce cas de 728 mmol (5,2 L × 140 mmol).

Un autre moyen d'estimer le volume plasmatique (VP) est de se rapporter à l'augmentation de l'hématocrite (Ht) (connu ou supposé) qui préexistait à la DEC.

Chez cet homme de 65 kg, à l'état normal, pour un volume sanguin total (VST) de 72 mL/kg (4680 mL) et un VP de 2700 mL, l'Ht est de (4680 – 2700)/4680 = 0,42, ou :

$$2700 = 4680 \times (1 - 0{,}42)$$
$$\left[\mathrm{VP} = \mathrm{VST} \times (1 - \mathrm{Ht})\right]$$

L'élévation de l'Ht à 0,58 correspondrait en appliquant la formule à :

$$\mathrm{VP} = 4680 \times (1 - 0{,}58) = 1965\,\mathrm{mL}$$

soit une diminution du VP de : 2700 – 1965 = 735 mL (↓ 27 %).

17.2.2.2.2 Signes de la déshydratation extracellulaire (Encadré 17.3)

Les signes (Encadré 17.3) sont d'autant plus nets et graves que la DEC s'est installée rapidement en quelques heures ou un à deux jours. L'élévation de la créatininémie, traduction de l'insuffisance rénale fonctionnelle, de degré variable, est constante.

Encadré 17.3 Signes de la déshydratation extracellulaire

Perte de poids (4 à 8 % du poids corporel)
Soif (par hyperangiotensinémie)
Persistance du pli cutané (thorax, avant-bras)
Émaciation du visage
Signes d'hypovolémie :

- tachycardie, hypotension orthostatique ;
- hypotension permanente ;
- collapsus, état de choc.

Diminution de la pression veineuse centrale (< 2 cmH_2O ou 1,5 mmHg)
Cœur de petite taille sur le cliché thoracique
Réduction du calibre échographique de la veine cave inférieure
Volémies plasmatique et extracellulaire diminuées
Hémoconcentration :

- élévation de la protidémie ;
- élévation de l'hématocrite (en valeur absolue ou comparativement aux valeurs antérieures).

Alcalose métabolique par contraction du volume extracellulaire (sauf cause associée d'acidose métabolique)
Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Chez le sujet exempt de trouble fonctionnel rénal ou endocrinien, l'hypovolémie entraîne des réponses homéostatiques tendant à maintenir ou rétablir le volume circulant et la pression artérielle. La réponse hormonale et rénale inclut :

- l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, dont les concentrations plasmatiques sont élevées ;
- l'activation du système noradrénergique ;
- la stimulation non osmotique (volémique) de la sécrétion d'HAD ;
- la vasoconstriction corticale dépendante de l'angiotensinémie, prédominante sur l'artériole efférente (postglomérulaire), qui tend à maintenir une pression de filtration efficace ;
- la stimulation de la réabsorption rénale de sodium : proximale sous influence de l'hyperangiotensinémie, distale sous l'influence de l'aldostérone ;
- la stimulation de la réabsorption rénale d'eau, dans le tube collecteur sous l'influence de l'ADH ;
- la suppression de la sécrétion de l'ANF.

En cas de dysfonctionnement rénal et/ou hormonal (responsable de la DEC, ou lui préexistant), les phénomènes homéostatiques sont atténués.

Les signes de l'IRA fonctionnelle de la DEC sont les suivants :

- quand la cause des pertes hydrosodées est extrarénale, les signes suivants sont présents : oligurie (< 500 mL/24 h) ; urines hyperosmolaires, pauvres en sodium (< 20 mmol/L), riches en urée avec rapport U/P uréique supérieur à 10 ; élévation de l'urée sanguine proportionnellement plus importante que celle de la créatininémie avec rapport urée/créatininémie supérieur à 100 (en notation molaire) (la créatininémie restant généralement inférieure à 250 µmol/L), par réabsorption tubulaire maximale de l'urée, liée à l'oligurie ;
- quand la cause des pertes hydrosodées est rénale (par néphropathie ; administration de diurétiques ; hypoaldostéronisme), les urines sont abondantes (> 1 L/j), moins concentrées (proche de l'iso-osmolalité), riches en Na (> 30 mmol/L), sauf en cas de déshydratation extrême. En cas d'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à un sujet en état de DEC (souvent par effet excessif des diurétiques), la créatininémie s'élève autant que l'urée sanguine, par réduction de la pression glomérulaire de filtration, liée à une vasodilatation de l'artériole postglomérulaire inappropriée.

17.2.2.2.3 Causes des déshydratations extracellulaires

Les causes principales sont indiquées dans le Tableau 17.3.

17.2.2.2.4 Traitement des déshydratations extracellulaires

C'est l'apport de chlorure de sodium, associé à l'apport modéré de bicarbonate de sodium en cas d'AM sévère (voir Section 17.4 « Troubles de l'équilibre acide-base »). Dans tous les cas de DEC de sévérité moyenne ou grande, l'apport initial de chlorure de sodium est intraveineux, sous forme de soluté salé isotonique à 9 ‰. La quantité à administrer et le rythme d'administration sont à déterminer dans chaque cas particulier en fonction de la perte de poids et de l'estimation de la perte de liquide extracellulaire, de l'état circulatoire, de l'âge, de la tolérance cardiaque prévisible à l'apport important de NaCl, de la persistance ou non des pertes hydrosodées. Les DEC importantes reflètent une perte d'au moins 300 mmol de Na (chez l'adulte) correspondant à environ 18 g ($300 \times 58{,}5$) de NaCl (2 L de soluté physiologique), à

Tableau 17.3 Principales causes de déshydratation extracellulaire

Pertes hydrosodées extrarénales	Pertes hydrosodées rénales
Pertes digestives	Néphropathies avec perte obligatoire de Na[a]
Vomissements	Néphronophtise, polykystose
Aspiration digestive	Phase polyurique des IRA[b]
Occlusions intestinales aiguës	Néphrites interstitielles chroniques
Pancréatites aiguës	Polyuries osmotiques
Diarrhées	Hypercalcémie
Pertes cutanées	
Sudation excessive	Hypoaldostéronismes
États fébriles	Insuffisance surrénale aiguë
Mucoviscidose	Néphropathies hyporéninémiques
Brûlures étendues	Diurétiques

[a] Perte obligatoire de ≈ 50 mmol/24 h : la DEC ne survient qu'en cas de régime désodé abusif ou de pertes extrarénales associées.
[b] IRA : insuffisance rénale aiguë.

administrer dans de nombreux cas pour moitié en quatre à six heures, et pour moitié en 12 heures environ. Dans les DEC plus sévères comme dans l'exemple donné ci-dessus, l'apport de NaCl peut être beaucoup plus important, par exemple 42 g (4,7 L de soluté physiologique), pour compenser la perte de 728 mmol de Na extracellulaire. En cas de collapsus, la perfusion rapide de substituts du plasma est indiquée, par exemple 500 mL à 1000 mL en demi-heure à une heure. La surveillance du traitement consiste en l'évaluation de la volémie et de l'état circulatoire et pulmonaire à intervalles rapprochés. Une surcharge circulatoire avec œdème pulmonaire doit être redoutée chez le sujet âgé et/ou cardiaque : on est alors conduit à mesurer la pression veineuse centrale, et éventuellement la pression capillaire pulmonaire par cathétérisme droit, pour adapter au mieux la quantité et le rythme des apports sodés à l'état cardiopulmonaire.

17.3 Troubles de la kaliémie

17.3.1 Composition de l'organisme en potassium ; déterminants de la kaliémie : sécrétion tubulaire rénale, transferts internes de potassium

Le contenu de l'organisme en potassium peut être déterminé par des méthodes isotopiques : les valeurs sont de 39 à 49 mmol/kg de poids chez l'homme et de 31 à 37 mmol/kg chez la femme. Ces méthodes sont très rarement appliquées, leurs résultats étant d'interprétation incertaine en raison de la dispersion des résultats et des grandes variations individuelles.

Le potassium est inégalement réparti dans l'organisme : il est essentiellement intracellulaire, le potassium extracellulaire ne correspondant qu'à environ 2 % du

potassium total. Le potassium intracellulaire peut être estimé par la valeur du potassium érythrocytaire, dosable en routine : 90 à 110 mmol/L. Le potassium extracellulaire (et plasmatique) est normalement compris entre 3,6 et 5 mmol/L. Celui-ci a un rôle majeur dans les phénomènes de contraction des cellules musculaires : le maintien dans d'étroites limites de sa concentration est une nécessité physiologique vitale. Ce maintien dépend des mécanismes réglant :

- le bilan du potassium (entrées et sorties) ;
- la répartition interne du potassium (les transferts entre milieu extracellulaire et milieu cellulaire).

La pompe Na/K-ATPase cellulaire rejetant le Na hors de la cellule et permettant l'entrée du K est ubiquitaire et a un rôle fondamental dans le maintien des concentrations constantes du Na et du K cellulaires.

Dans la majorité des cas d'hypokaliémie, il existe une relation directe entre la kaliémie et le contenu total de l'organisme en potassium. Cette relation n'existe pas en cas d'hyperkaliémie, certains malades pouvant avoir un potassium corporel total et cellulaire normal ou même bas.

Un régime alimentaire habituel apporte environ 60 à 120 mmol de potassium élément par 24 heures dont 90 % sont excrétés dans l'urine, 10 % seulement du potassium étant éliminés dans les selles après sécrétion colique.

L'excrétion rénale de potassium est réalisée de la façon suivante : 600 à 700 mmol de potassium sont filtrées chaque jour par le glomérule. Soixante-dix pour cent sont réabsorbés dans le tubule contourné proximal (par voie intercellulaire passive) ; 25 % sont réabsorbés par voie transcellulaire dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé par l'intermédiaire d'un cotransporteur membranaire apical Na-K-2Cl (inhibé par les diurétiques de l'anse). La réabsorption de ces 95 % du potassium filtré est peu adaptable. L'ajustement fin de l'excrétion rénale du potassium est le fait des cellules principales du tubule et du canal collecteur cortical, où il est sécrété par l'intermédiaire de canaux membranaires apicaux, dont plusieurs types ont été individualisés, et qui sont eux-mêmes influencés par l'activité de la Na-K-ATPase basolatérale. Divers facteurs modulent la sécrétion tubulaire de potassium à ce niveau :

- sa concentration plasmatique dans les capillaires tubulaires ;
- le pH extracellulaire et l'aldostéronémie qui modifient l'activité de la Na-K-ATPase ;
- le pH du fluide tubulaire et la différence de potentiel entre cellule et fluide tubulaire, qui modifient la perméabilité des canaux apicaux. La sécrétion distale peut être estimée par un index, le gradient transtubulaire de potassium (GTTK) correspondant au quotient de la concentration urinaire de potassium (K_u) par le rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique, divisé par la kaliémie (K_p) :

$$\text{GTTK} = \left[K_u / \text{Osm}_u\right] \times \left[\text{Osm}_p / K_p\right] \quad (\text{mmol/L})$$

Le GTTK est surtout utile pour l'interprétation des hypokaliémies. On le considère comme élevé quand il est supérieur à 7 et bas quand il est inférieur à 4, ce qui correspond généralement à une sécrétion élevée ou basse d'aldostérone, appropriée

ou non au trouble ; les valeurs intermédiaires sont d'interprétation incertaine. Par exemple, en cas d'hypokaliémie par fuite rénale de potassium avec K_p = 2,8 mmol/L, K_u = 44 mmol/L, osmolalité plasmatique = 293 mOsm, osmolalité urinaire = 420 mOsm, le GTTK est le suivant : (44/420) × (293/2,8) = 11.

Le maintien d'une kaliémie normale dépend également des facteurs qui règlent la répartition interne du potassium, importante pour la modulation à court terme de la kaliémie. L'alcalose entraîne l'abaissement de la kaliémie par transfert intracellulaire du potassium. L'acidose, et notamment l'AM, n'a pas d'effet inverse aussi systématique et constant : dans de nombreux cas d'AM organiques, on ne constate pas habituellement d'hyperkaliémie. Sa présence doit inciter à rechercher une cause surajoutée, notamment une insuffisance rénale.

L'Encadré 17.4 réunit les éléments essentiels de modulation de la sécrétion rénale et des transferts internes de potassium, qui déterminent par leurs interactions la valeur de la kaliémie.

17.3.2 Hypokaliémie

L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,6 mmol/L.

17.3.2.1 Signes et conséquence cliniques

L'hypokaliémie entraîne des troubles myocardiques, des troubles de la musculature striée et volontaire et la musculature lisse, des troubles métaboliques et des troubles rénaux.

Les troubles myocardiques correspondent anatomiquement à des zones de myolyse et sont révélés par des anomalies électrocardiographiques, présentes avant même toute manifestation clinique, et peuvent rester isolées. Les modifications du segment ST et

Encadré 17.4 Principaux facteurs modulant la sécrétion tubulaire distale de potassium (STK) et les transferts internes de potassium entre cellules (C) et secteur extracellulaire (SEC)

Aldostérone ↑ : STK ↑ ; aldostérone ↓ : STK ↓
Apport de potassium ↑ : STK ↑
Kaliémie ↑ : STK ↑ ; kaliémie ↓ : STK ↓
Débit d'urine tubulaire distale ↑ : STK ↑ ; oligurie : STK ↓
Alcalose : STK ↑ ; acidose aiguë : STK ↓ ; acidose chronique : STK ↑
Alcalose : SEC→C ; acidose : C→SEC ;
Activité β-adrénergique (Aβa) ↑ : SEC→C ; Aβa ↓ : C→SEC ;
Insuline ↑ : SEC→C ; insuline ↓ : C→SEC ;
Aldostérone ↑ : SEC→C ; aldostérone ↓ : C→SEC.

L'interaction entre ces différents facteurs détermine la valeur de la kaliémie.

de l'onde U sont très fréquentes : affaissement du segment ST sous la ligne isoélectrique, diminution ou disparition de l'onde T, apparition d'une onde U. Les troubles du rythme cardiaque représentent la conséquence cliniquement la plus importante de l'hypokaliémie. Ils peuvent être supraventriculaires : simple tachycardie sinusale ou tachysystolie auriculaire ou fibrillation auriculaire. Les plus graves sont ventriculaires : extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire vraie, torsades de pointe. Les torsades de pointe sont assez caractéristiques de l'hypokaliémie : elles sont consécutives à un trouble de la conduction, ce qui les distingue des tachycardies ventriculaires vraies qui correspondent à une augmentation primitive de l'excitabilité myocardique ventriculaire Il est important de distinguer ces deux troubles du rythme, dont le traitement est différent : la tachycardie ventriculaire vraie comporte des complexes réguliers ayant toujours le même aspect ; les torsades de pointe ont un aspect de tachycardie ventriculaire irrégulière, chaotique, avec changements d'axe inopinés ; le risque de torsades de pointe hypokaliémiques augmente en cas de traitement par quinolones. Les troubles de la musculature striée surviennent quand la kaliémie est très basse, inférieure ou égale à 2,5 mmol/L : paralysie flasque avec disparition concomitante des réflexes tendineux et de la contractilité idiomusculaire. Ces troubles correspondent à une rhabdomyolyse responsable de douleurs ; quand elle est massive, elle entraîne une élévation importante de la créatine-kinase sérique (CPK), une myoglobinurie, et parfois une IRA par nécrose tubulaire.

Les troubles de la musculature lisse, rares, se manifestent par un iléus paralytique, ou une rétention vésicale aiguë.

Les troubles métaboliques et rénaux de l'hypokaliémie sont indiqués dans l'Encadré 17.5. L'alcalose métabolique est le trouble le plus fréquemment associé à l'hypokaliémie. Elle peut être directement causée par l'hypokaliémie et être aggravée par

Encadré 17.5 Troubles métaboliques et rénaux de l'hypokaliémie

Modifications biochimiques du tissu rénal :

- activités enzymatiques ↑ ;
- hypertrophie parenchymateuse.

Anomalies fonctionnelles :

- défaut de concentration de l'urine avec polyurie hypotonique (diabète insipide néphrogénique franc ou ébauché) ;
- ammoniogenèse ↑.

Alcalose métabolique :

- par transfert d'ion H^+ vers les cellules ;
- par acidurie persistante.

Anomalies lésionnelles :

- néphrite interstitielle chronique hypokaliémique.

des pertes de liquide gastrique. L'hypokaliémie est susceptible de créer et d'entretenir une alcalose métabolique par les mécanismes suivants :

- transfert d'ions H^+ du secteur extracellulaire vers les cellules ;
- persistance d'une acidurie dite paradoxale, liée à l'augmentation de la réabsorption des bicarbonates dans le tubule proximal, et à l'augmentation de l'ammoniogenèse et l'ammoniurie.

L'association hypokaliémie–alcalose métabolique est très fréquente, chacune de ces anomalies favorisant l'autre, et créant ainsi un véritable cercle vicieux. Si l'hypokaliémie est à l'opposé associée à une acidose métabolique une cause associée de pertes digestives ou rénales de potassium et de bicarbonate doit être recherchée.

L'hypokaliémie diminue l'expression de l'aquaporine 2, le canal aqueux du canal collecteur : c'est probablement le mécanisme principal de la polyurie hypotonique résistante à l'AVP. Au long cours, les hypokaliémies chroniques peuvent être responsables de lésions du tissu interstitiel rénal, dues ou favorisées par une concentration locale élevée de NH_3/NH_4 (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques »).

17.3.2.2 Causes des hypokaliémies

L'investigation étiologique d'une hypokaliémie comporte : la mesure de la kaliurie par litre et par 24 heures, et la mesure ou le calcul des osmolalités plasmatiques et urinaires, permettant le calcul du GTTK ; l'évaluation de la fonction rénale et de l'équilibre acide-base (gaz du sang artériel). Des dosages hormonaux sont indispensables dans certains cas : aldostéronémie, aldostéronurie, cortisolémie et cortisolurie, rénine active plasmatique ou réninémie. Le dosage de la magnésémie peut être utile. L'enquête anamnestique médicamenteuse est indispensable.

17.3.2.2.1 Hypokaliémie des affections digestives

De nombreuses affections digestives s'accompagnent de pertes de potassium (Encadré 17.6). Les pertes fécales de potassium au cours des diarrhées sont une des circonstances de survenue les plus fréquentes d'hypokaliémie ; la cause en est souvent évidente. La kaliurie est dans ces cas basse, inférieure à 15 mmol ou 0,2 mmol/kg/24 h, correspondant à un GTTK inférieur ou égal à 4. L'hypokaliémie est souvent

Encadré 17.6 Affections digestives responsables d'hypokaliémie

Vomissements et aspirations gastriques, avec kaliurie ↑ due à l'alcalose métabolique
Fistules digestives
Diarrhées :

- gastroentérite du nourrisson ;
- diarrhées infectieuses aiguës de l'adulte ;
- tumeurs pancréatiques : syndrome de Werner-Morrison, syndrome de Zollinger-Ellison ;
- tumeur villeuse rectale.

associée à une AM hyperchlorémique due à la perte fécale de bicarbonates. La diarrhée provoquée par la prise abusive de laxatifs est parfois difficile à mettre en évidence, car la prise des médicaments peut être niée, elle peut être associée à la prise de diurétiques, à un régime alimentaire anormalement restreint, à des vomissements provoqués, toutes causes elles-mêmes responsables d'hypokaliémie et/ou susceptibles de l'aggraver. Des aspects coloscopiques évocateurs, comme une mélanose colique, peuvent faciliter le diagnostic.

Dans les hypokaliémies des vomissements et des aspirations digestives mal contrôlées, la perte gastrique de potassium est modérée, moins importante que les conséquences :

- de la fuite rénale de potassium provoquée par l'alcalose métabolique et l'hyperaldostéronisme secondaire à la DEC ;
- du transfert du potassium extracellulaire vers les cellules, également favorisé par l'alcalose.

17.3.2.2.2 Hypokaliémie par pertes rénales de potassium

Les quatre types étiologiques sont :

- les syndromes d'hypersécrétion corticosurrénalienne ;
- les pertes rénales d'origine médicamenteuse ;
- les pertes rénales au cours de diverses néphropathies ;
- l'alcalose métabolique.

Dans toutes ces circonstances, la kaliurie est élevée, supérieure à 30 mmol ou 0,5 mmol/kg/j ; le GTTK est supérieur à 7. Cependant, en cas d'hypokaliémie extrême, de l'ordre de 2 mmol/L ou moins, la kaliurie peut être plus basse.

17.3.2.2.2.1 Pertes rénales de potassium des syndromes d'hypersécrétion corticosurrénalienne L'hypokaliémie est due à la stimulation excessive de la sécrétion tubulaire distale de potassium soit par sécrétion excessive d'un minéralocorticoïde, principalement mais pas seulement l'aldostérone ; soit par hypersécrétion ou défaut de catabolisme du cortisol, susceptible quand sa concentration plasmatique est élevée d'occuper les récepteurs minérolocorticoïdes, avec le même effet que l'aldostérone. L'hypokaliémie est souvent associée à une alcalose métabolique par stimulation distale de l'acidurie.

17.3.2.2.2.1.1 Hyperminéralocorticismes primitifs Ils sont caractérisés par l'association hypokaliémie–hypertension artérielle–activité rénine plasmatique ou rénine active basses, non stimulables par l'orthostatisme. Les causes d'hypokaliémie par hyperminéralocorticisme primitif apparaissent dans le Tableau 17.4. L'hyperaldostéronisme primaire du syndrome de Conn représente la majorité de ces cas. La natrémie est normale ou à la limite supérieure de la normale ; la natriurèse est égale aux apports. L'HTA est de sévérité variable, associée à des signes divers d'hypokaliémie. Dans les syndromes de Conn, celle-ci est en règle générale modérée, de l'ordre de 3–3,2 mmol/L spontanément ; elle peut être aggravée par la prise de diurétiques. L'aldostéronémie est élevée de façon variable ; elle peut ne l'être que très modérément quand la kaliémie est franchement abaissée (ce qui freine la sécrétion d'aldostérone) ; on note cependant l'absence de stimulation par l'orthostatisme. Le syndrome

Tableau 17.4 Hyperminéralocorticismes primitifs responsables d'hypokaliémie

Syndrome commun : hypertension artérielle à rénine basse	
Hyperaldostéronisme primitif	Aldostéronémie ↑
Adénome surrénalien	Acquis
Hyperplasie bilatérale	Acquis
Hyperaldostéronisme sensible aux glucocorticoïdes	Héréditaire
Hyperminéralocorticismes par sécrétion excessive d'autres minéralocorticoïdes	Aldostéronémie ↓
Déficit en 11-β-hydroxylase	DOC[a] ↑, hyperandrogénisme
Corticosurrénalomes malins	DOC ↑, 18-OH-DOC ↑
Déficit en 17-α-hydroxylase	Sécrétion DOC ↑ Sécrétion corticostérone ↑
Excès apparent en minéralocorticoïdes Déficit en 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; abus de réglisse ou dérivés (antésite, pastis sans alcool)	Métabolites urinaires du cortisol excédant ceux de la cortisone

Les hyperaldostéronismes par adénome ou hyperplasie représentent 75 % des causes d'hyperminéralocorticismes primitifs.
[a] DOC : déoxycorticostérone.

de Conn peut être dû à un adénome surrénalien histologiquement bénin unilatéral, ou à une hyperplasie bilatérale micronodulaire ou macronodulaire des surrénales. Le scanner surrénalien avec coupes rapprochées est l'examen d'imagerie le plus efficace.

17.3.2.2.2.1.2 Hyperaldostéronisme secondaire Ce syndrome est caractérisé par l'association hypokaliémie–hyperaldostéronémie–élévation de l'activité rénine ou de la rénine active plasmatique.

Deux situations sont à considérer : les hyperaldostéronismes secondaires avec hypertension artérielle ; les hyperaldostéronismes secondaires avec œdèmes.

Les hypokaliémies des hyperaldostéronismes secondaires avec hypertension artérielle ont quatre causes (voir chapitre « Hypertension artérielle ») : les HTA par sténose de l'artère rénale ; les HTA malignes, quelles que soient leurs causes ; l'HTA entraînée par la contraception orale estroprogestative (rarement en cause) ; les exceptionnelles tumeurs sécrétantes de rénine (la réninémie étant extrêmement élevée dans ces cas) : soit tumeurs corticales rénales développées aux dépens de l'appareil juxtaglomérulaire, soit autres tumeurs rénales ou extrarénales mises en évidence par le scanner.

Les causes des hypokaliémies des hyperaldostéronismes secondaires avec œdèmes sont le syndrome néphrotique, l'insuffisance cardiaque droite ou globale, la cirrhose hépatique. Dans ces cas, l'hyperaldostéronisme et l'hypokaliémie qu'elle entraîne sont en rapport avec la diminution de la volémie vraie (comme dans certains syndromes néphrotiques), ou de la volémie efficace circulante (comme dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose). L'hypokaliémie est spontanément peu marquée dans ces cas et souvent aggravée par la prise de diurétiques.

17.3.2.2.2.1.3 Hypercortisolismes L'hypokaliémie est fréquente au cours des hypercortisolismes néoplasiques ou paranéoplasiques liés soit à la sécrétion de cortisol par

un cancer surrénalien ou lié à la sécrétion ectopique d'ACTH d'un cancer d'autre localisation. Les dosages hormonaux appropriés en apportent la preuve diagnostique. Comme indiqué plus haut, par occupation des récepteurs de l'aldostérone, l'hypercortisolémie entraîne un syndrome semblable à l'hyperaldostéronisme. Dans le syndrome de Cushing classique, l'hypokaliémie est rare.

17.3.2.2.2.2 Pertes rénales de potassium médicamenteuses

17.3.2.2.2.2.1 Diurétiques Les traitements diurétiques sont les causes les plus fréquentes d'hypokaliémie. Les médicaments responsables sont :

- les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) ;
- les thiazidiques et apparentés (notamment hydrochlorothiazide, chlortalidone, indapamide). L'effet stimulant de ces diurétiques sur la sécrétion distale de potassium est probablement double : stimulation de la sécrétion de l'aldostérone en rapport avec la déplétion extracellulaire et volémique ; concentration augmentée de sodium dans le fluide tubulaire distal favorisant les échanges sodium/potassium au niveau du tube collecteur.

L'hypokaliémie des diurétiques est favorisée par un état d'hyperaldostéronisme préexistant, notamment chez le sujet cardiaque ou cirrhotique : dans ces cas, on peut observer une hypokaliémie profonde inférieure à 2,5 mmol/L, associée à une alcalose métabolique par contraction du volume extracellulaire et stimulation de l'acidurie due à l'hyperaldostéronisme. Comme indiqué ci-dessus, l'alcalose tend à perpétuer l'hypokaliémie.

Dans l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie sous diurétiques est relativement fréquente mais en général modérée comprise entre 3,2 et 3,5 mmol/L. Si le chiffre est plus bas ou s'il ne se corrige pas rapidement à l'arrêt du diurétique, cela doit conduire à rechercher un hyperaldostéronisme primitif ou secondaire. Le risque de troubles du rythme cardiaque sévère par hypokaliémie au cours des traitements par thiazide de l'hypertension artérielle est corrélé avec la posologie du médicament : il est recommandé de donner au long cours la dose la plus faible possible de diurétiques. L'association d'un diurétique thiazidique ou d'un diurétique de l'anse avec un diurétique antikaliurétique est recommandée parce qu'elle réduit l'incidence de l'hypokaliémie et des troubles du rythme cardiaque.

Beaucoup plus rarement, l'acétazolamide est en cause, l'hypokaliémie étant alors accompagnée d'une acidose hyperchlorémique et non d'une alcalose métabolique.

17.3.2.2.2.2.2 Autres traitements Des antibiotiques, notamment du groupe des bêtalactamines, et des aminosides peuvent chez quelques patients provoquer des pertes rénales de potassium. C'est aussi le cas de certaines chimiothérapies antinéoplasiques. Quelques médicaments sont responsables d'une acidose tubulaire proximale avec hypokaliémie par hyperkaliurie (voir Section 17.4 « Troubles de l'équilibre acide-base).

17.3.2.2.2.3 Pertes rénales de potassium des néphropathies

17.3.2.2.2.3.1 Acidoses tubulaires Les acidoses tubulaires proximales et distales 1 et 2 (voir Section 17.4 « Troubles de l'équilibre acide-base ») sont accompagnées d'une hypokaliémie par perte urinaire obligatoire de potassium, dont le mécanisme est imparfaitement connu. Le diagnostic se fonde sur l'association hypokaliémie avec

kaliurie élevée, AM hyperchlorémique en l'absence de diarrhée, DFG normal ou proche de la normale (> 40 mL/min/1,73 m^2).

17.3.2.2.2.3.2 Polyurie de la phase de guérison des nécroses tubulaires aiguës Elle peut être à l'origine d'une hypokaliémie avec kaliurie abondante, dans la majorité des cas associée à une DEC par perte urinaire obligatoire de sodium associée, non ou insuffisamment compensée.

17.3.2.2.2.3.3 Anomalies familiales du transport tubulaire de potassium : syndromes de Bartter (hypercalciurique) et de Gitelman (hypocalciurique) Il s'agit d'anomalies génétiques des transporteurs ioniques dans l'anse de Henlé (appelées aussi « chanellopathies ») : mutations inactivatrices de l'échangeur Na-K/2Cl dans le syndrome de Bartter (simulant l'effet des diurétiques de l'anse) ; diverses mutations inactivatrices de l'échangeur Na/Cl dans le tube contourné distal dans le syndrome de Gitelman (simulant l'effet des thiazidiques).

Ces syndromes rares atteignent le plus souvent des enfants, des adolescents et des adultes jeunes. Le syndrome de Gitelman est plus souvent reconnu chez l'adulte que le syndrome de Bartter ; il comporte constamment une hypomagnésémie. Le primum movens de ces deux syndromes est le défaut tubulaire de réabsorption du sodium avec tendance à la déplétion du volume extracellulaire et de la volémie, et consécutivement hyperréninisme, hyperaldostéronisme secondaire et fuite rénale de potassium. Les syndromes de Bartter et de Gitelman sont chez l'adulte des diagnostics d'exclusion parce qu'ils sont rares et n'ont pas de signes spécifiques. D'autres causes d'hyperaldostéronisme secondaire doivent être exclues. On doit rechercher surtout la prise non reconnue de diurétiques, beaucoup plus fréquente que les chanellopathies, ainsi que des vomissements cachés : dans le cas de vomissements la chlorurie est basse, alors qu'elle est élevée dans les syndromes de Bartter et de Gitelman ; lors de la prise de diurétiques, la chlorurie est élevée, comme dans les syndromes de Bartter et de Gitelman. On peut s'aider de la recherche des diurétiques dans l'urine.

17.3.2.2.2.4 Pertes rénales de potassium des alcaloses Ce type d'hypokaliémie est observé dans la majorité des alcaloses métaboliques, quelle que soit leur origine, mais particulièrement au cours de vomissements ou des aspirations gastriques (voir ci-dessus et Section 17.3.2.2.3.1 « Alcaloses »).

17.3.2.2.3 Hypokaliémie par transfert du potassium du milieu extracellulaire vers le milieu cellulaire

17.3.2.2.3.1 Alcaloses L'alcalose métabolique ou respiratoire entraîne dans la plupart des cas un abaissement de la kaliémie. En cas d'alcalose aiguë, le transfert cellulaire du potassium peut expliquer à lui seul l'abaissement de la kaliémie, la kaliurie étant basse. L'alcalose chronique métabolique, plus rarement respiratoire, stimule la kaliurie qui se surajoute au transfert pour abaisser la kaliémie ; l'hyperkaliurie serait liée à l'augmentation de la concentration intracellulaire de potassium des cellules tubulaires rénales distales, avec gradient de concentration favorisant l'expulsion du potassium vers la lumière tubulaire. Un cercle vicieux est ainsi créé, notamment dans les alcaloses métaboliques par vomissements ou aspiration mal contrôlée : l'alcalose métabolique abaisse la kaliémie par transfert cellulaire, qui augmente la sécrétion

tubulaire de potassium et la kaliurie ; l'abaissement supplémentaire de la kaliémie tend à aggraver l'alcalose métabolique par transfert des ions H^+ extracellulaires vers la cellule.

17.3.2.2.3.2 Insuline, injection de solutés glucosés L'insuline stimule la Na^+/K^+-ATPase et ainsi l'entrée cellulaire du potassium. Le rôle de l'insulinémie basale dans le maintien d'une kaliémie normale est physiologiquement important, car l'inhibition de la sécrétion d'insuline entraîne chez le sujet normal comme chez l'animal une élévation de 0,5 à 1 mmol de la kaliémie. En cas de perfusion de soluté glucosé, avec insuline, ou sans insuline chez le sujet non diabétique, la kaliémie tend à s'abaisser. C'est le cas des sujets en nutrition parentérale exclusive en l'absence d'apport de potassium.

17.3.2.2.3.3 Médicaments bêta-stimulants Ce type d'hypokaliémie survient :

- dans le traitement des asthmes graves ;
- lors de la perfusion de salbutamol pour menace d'accouchement prématuré.

Dans ces deux circonstances, la survenue de troubles du rythme liés à l'hypokaliémie elle-même est possible.

17.3.2.2.3.4 Hyperthyroïdie L'hypokaliémie survient en cas de crise hyperthyroïdienne ; elle peut être très marquée. Le traitement bêtabloquant améliore de façon concomitante l'état hormonal et l'hypokaliémie.

17.3.2.2.3.5 Intoxication par le baryum

17.3.2.2.3.6 Paralysie périodique familiale hypokaliémique (maladie de Westphal) C'est une maladie rare, de transmission autosomique dominante dont les anomalies génétiques ont été reconnues (mutations de canaux cellulaires de membrane des myocites). L'accès paralytique hypokaliémique est de survenue brutale, favorisée par l'effort et l'ingestion d'aliments sucrés, la kaliémie pouvant être inférieure à 1 mmol/L. La paralysie atteint les membres mais n'affecte pas les muscles respiratoires. L'acétazolamide donné au long cours a un effet préventif paradoxal sur la survenue des accès paralytiques.

17.3.2.2.4 Hypokaliémie par carence d'apport

Les circonstances de survenue sont :

- les régimes alimentaires excessivement restreints et l'anorexie mentale ;
- l'insuffisance d'apport de potassium chez les sujets, notamment les comateux en alimentation parentérale : l'apport quotidien minimal est de 25 à 50 mmol/j, correspondant à 2 à 4 g de KCl environ par jour ;
- l'apport excessif de Kayexalate® donné à titre préventif de l'hyperkaliémie dans l'IRA ou l'IRC.

17.3.2.3 Traitement de l'hypokaliémie

17.3.2.3.1 Hypokaliémie asymptomatique ou peu symptomatique

La kaliémie est généralement comprise dans ces cas entre 2,6 et 3,4 mmol/L.

L'apport oral de chlorure de potassium, 2 à 6 g/j, soit 27 à 80 mmol de potassium-élément, est le plus souvent indiqué, à côté du traitement étiologique, dans l'attente de l'effet de ce dernier.

Dans les hypokaliémies par effet kaliurétique excessif d'un diurétique de l'anse ou d'un diurétique thiazidique : on adjoint au traitement un diurétique antikaliurétique (« épargneur de potassium ») : spirolactone, amiloride. De nombreuses préparations associent commodément diurétiques kaliurétiques et antikaliurétiques.

Dans les hyperaldostéronismes, le traitement repose sur la spirolactone (50 mg/j chez la plupart des patients adultes), dans la période brève précédant le traitement étiologique, ou au long cours, si celui-ci est impossible, par exemple dans l'hyperaldostéronisme primitif de l'hyperplasie bilatérale des surrénales, et dans les syndromes de Bartter et de Gitelman.

En cas de vomissements ou d'aspiration gastrique permanente, la voie parentérale est nécessaire.

17.3.2.3.2 Hypokaliémie sévère, symptomatique, généralement inférieure ou égale à 2,5 mmol/L

L'administration intraveineuse est nécessaire selon les modalités suivantes :

- le sel de potassium à perfuser est le chlorure de potassium, 1 g de KCl correspondant à 13 mmol de potassium-élément ;
- le chlorure de potassium est dilué dans du soluté glucosé ou salé isotonique ;
- la perfusion doit toujours être lente : 1 g de KCl par heure pendant les deux premières heures du traitement, puis 0,4 à 0,6 g de KCl (5 à 8 mmol de K^+ élément) par heure dans la suite du traitement ;
- on doit disposer d'une bonne voie veineuse pour éviter les thromboses veineuses ;
- la quantité de KCl doit être diminuée de moitié ou des deux tiers en cas d'insuffisance rénale, même modérée ;
- la kaliémie doit être surveillée régulièrement : deux ou trois dosages quotidiens en début de traitement.

En cas de trouble du rythme cardiaque ventriculaire : tachycardie ventriculaire ou torsades de pointe, la perfusion de potassium peut être plus rapide, par exemple 4 g de KCl dans la première heure sous surveillance électrocardiographique permanente en service de soins intensifs. Les torsades de pointes avec collapsus et menace d'arrêt circulatoire relèvent de la perfusion d'isoprotérénol et/ou de l'entraînement électrosystolique par sonde endocavitaire (l'administration d'antiarythmiques est contre-indiquée dans les torsades de pointe, car susceptible d'aggraver le trouble de la conduction).

17.3.2.4 Prévention des hypokaliémies

Elle concerne deux situations :

- les traitements diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse : comme indiqué plus haut pour le traitement curatif, il est indiqué d'associer un antikaliurétique dans la plupart des cas sauf en cas d'insuffisance rénale ;
- l'alimentation parentérale exclusive (voir ci-dessus).

17.3.3 Hyperkaliémies

La concentration plasmatique de potassium est supérieure à 5 mmol/L ; au-dessus de 8 mmol/L, l'hyperkaliémie est immédiatement menaçante pour la vie.

17.3.3.1 Signes, conséquences cliniques

L'hyperkaliémie entraîne des troubles myocardiques, des troubles de la musculature striée périphérique, et des troubles métaboliques et rénaux.

17.3.3.1.1 Troubles myocardiques

Leur expression est d'abord électrocardiographique et concerne toutes les dérivations (Figure 17.1). L'onde T est ample, pointue, symétrique : c'est le signe le plus constant de l'hyperkaliémie. Les troubles de la conduction auriculaire auriculoventriculaire et ventriculaire sont les suivants, par ordre de gravité croissante : bloc sino-auriculaire avec disparition de l'onde P ; bloc auriculoventriculaire du premier, deuxième ou troisième degré ; troubles de la conduction intraventriculaire avec élargissement diffus du complexe QRS, sans aspect précis de bloc de branches. Les signes cliniques

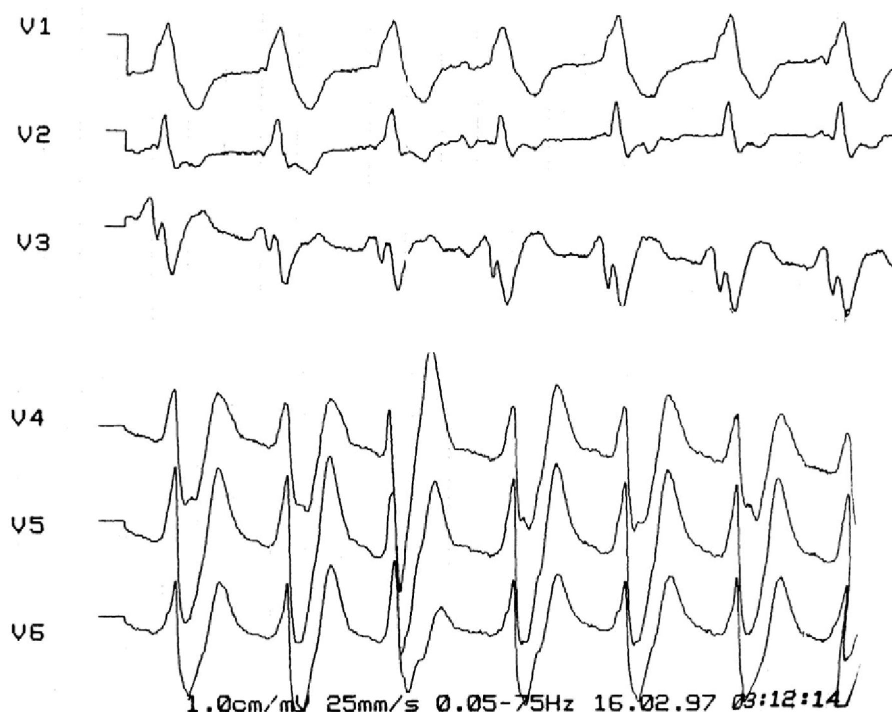


Figure 17.1 Hyperkaliémie (8 mmol/L) au cours d'une insuffisance rénale chronique. Électrocardiogramme des dérivations précordiales. Élargissement majeur et diffus des complexes QRS. Ondes T amples et pointues en précordiales gauches.

correspondant à ces anomalies de la conduction surviennent tardivement et très brutalement : collapsus, arrêt circulatoire par fibrillation ventriculaire. L'acidose, métabolique, respiratoire ou mixte, souvent associée à l'hyperkaliémie, est un facteur aggravant des troubles myocardiques.

17.3.3.1.2 Troubles sensitifs et de la musculature striée volontaire

Ces troubles sont rarement observés car ils surviennent à un stade tardif de l'hyperkaliémie : paresthésies buccales et des extrémités, paralysie flasque symétrique, par atteinte à la fois neurologique et musculaire, pouvant être ascendante avec atteinte des muscles respiratoires. Elle peut ainsi entraîner une acidose respiratoire susceptible d'aggraver l'hyperkaliémie.

17.3.3.1.3 Acidose métabolique

L'hyperkaliémie chronique est susceptible de favoriser ou d'entraîner une AM par dépression de l'ammoniogenèse et rénale et de l'amoniurie, observée dans les états d'hypoaldostéronisme et dans les uropathies obstructives (voir Section 17.4.4.3.2.3.3 « Acidose tubulaire distale de type 4 » dans la Section 17.4 « Troubles de l'équilibre acide-base »).

17.3.3.2 Causes des hyperkaliémies

Trois mécanismes peuvent être à l'origine d'une hyperkaliémie :

- un déficit d'excrétion rénale de potassium ;
- un transfert du potassium cellulaire vers le secteur extracellulaire ;
- un excès d'apport de potassium.

Chez la majorité des patients, il existe un déficit d'excrétion rénale, qui peut être associé à l'un des ou aux deux autres facteurs.

Dans l'investigation étiologique d'une hyperkaliémie, les éléments les plus importants sont l'anamnèse, en particulier médicamenteuse, le dosage de la créatininémie et de la glycémie, la mesure de la kaliurie et le calcul du GTTK, et la mesure des gaz du sang artériel. Dans un certain nombre de cas, on sera amené à demander des dosages hormonaux : aldostéronémie, activité rénine ou rénine active plasmatique, cortisolémie, aldostéronurie et cortisolurie.

17.3.3.2.1 Hyperkaliémie par déficit d'excrétion rénale de potassium

Dans ce type d'hyperkaliémie, le GTTK est généralement inférieur à 4.

17.3.3.2.1.1 Insuffisance rénale aiguë L'hyperkaliémie des IRA est la conséquence directe du déficit total ou presque total d'excrétion rénale de potassium.

Elle est présente dans une proportion élevée des IRA, quels que soient leur mécanisme ou leur cause ; elle est d'autant plus fréquente et menaçante que l'insuffisance rénale est oligurique ou anurique, comme en cas de nécrose tubulaire aiguë avec état hypercatabolique, et en cas d'anurie obstructive. L'apport injustifié de solutés contenant du potassium est une cause évitable d'aggravation de l'hyperkaliémie, notamment en période postopératoire.

17.3.3.2.1.2 Insuffisance rénale chronique L'hyperkaliémie est rare au cours de l'IRC : en effet, jusqu'à un stade avancé, l'excrétion rénale de potassium est adaptée aux apports, avec élévation considérable du rapport clairance du potassium/clairance de la créatinine, qui peut devenir supérieur à 1, phénomène lié en partie à l'effet kaliurétique de l'aldostérone sur le tubule collecteur. En conséquence, la survenue d'une hyperkaliémie chez un insuffisant rénal chronique doit faire rechercher une cause surajoutée :

- apport important et rapide d'aliments ou de sels contenant du potassium, le rein urémique ne s'adaptant à un apport brusque de potassium qu'après un délai de plusieurs heures (beaucoup plus long que le rein sain), imposant la recherche systématiquement d'un écart de régime ;
- traitement intempestif par diurétiques antikaliurétiques (spirolactone, triamtérene, amiloride) qui sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ;
- état d'hypoaldostéronisme hyporéninémique, détaillé ci-dessous.

L'hypoaldostéronisme hyporéninémique atteint environ 10 % des insuffisants rénaux chroniques surtout dans deux situations : la néphropathie diabétique et certaines néphrites interstitielles chroniques. L'hyperkaliémie en est le signe révélateur. Elle est la conséquence directe de l'hypoaldostéronisme, consécutif lui-même à l'hyporéninisme, dont le mécanisme est incertain. L'hyperkaliémie est associée :

- à une insuffisance rénale de sévérité modérée ou moyenne, DFG ≈ 25–50 mL/min/1,73 m^2 sc ;
- à une acidose tubulaire rénale hyperchlorémique de type 4. Quand les dosages hormonaux apportent la preuve de l'hypoaldostéronisme hyporéninémique avec hyperkaliémie, il peut être justifié d'entreprendre un traitement par un analogue de l'aldostérone, la 5-alpha-fluorocortisone (50–200 µg/24 h).

L'hyperkaliémie est précoce dans les uropathies obstructives avec insuffisance rénale modérée (créatininémie ≈ 180–300 µmol/L), en association avec une acidose tubulaire de type 4, similaire à celle des hypoaldostéronismes.

Au cours de l'IRC traitée par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), l'hyperkaliémie est la conséquence directe de l'absence d'excrétion rénale de potassium. Les accidents graves d'hyperkaliémie, parfois mortels, restent relativement fréquents chez les malades dialysés, un facteur surajouté d'apports alimentaires excessifs étant souvent présent.

17.3.3.2.1.3 Insuffisance surrénale aiguë L'hyperkaliémie par déficit d'excrétion rénale est un élément constant de l'insuffisance surrénale aiguë, compliquant le cours de la maladie d'Addison ; dans ces circonstances, l'activité rénine plasmatique ou la réninémie active sont très élevées alors que l'aldostéronémie et la cortisolémie sont effondrées. Elle est associée à une DEC (due aux vomissements et à la perte rénale de sodium) avec hypovolémie et hypotension artérielle, à une hyponatrémie, à une AM et à une hypoglycémie. Cet accident survient dans la plupart des cas chez des addisoniens connus, plus rarement au cours d'une hémorragie bilatérale des surrénales. Les autres causes d'insuffisance surrénale aiguë avec hypoaldostéronisme hyperréninémique sont très rares, correspondant à des blocs enzymatiques de la stéroïdogenèse, observées chez l'enfant (déficit en 21-hydroxylase, en 18-hydroxylase).

17.3.3.2.1.4 Médicaments Dans la plupart des cas rapportés, les médicaments responsables ont été donnés à des sujets ayant une IRC, de sévérité variable. Les principaux médicaments responsables apparaissent dans l'Encadré 17.7.

17.3.3.2.2 Hyperkaliémie par transfert du potassium des cellules vers le milieu extracellulaire

L'hyperkaliémie peut survenir même en l'absence d'insuffisance rénale, surtout quand le transfert de potassium est brutal. Des médicaments (Encadré 17.8), les acidoses, et une forme de paralysie familiale sont en cause.

Dans l'intoxication digitalique, l'hyperkaliémie serait due à l'inhibition de la Na-K-ATPase membranaire avec inhibition de l'entrée du potassium dans les cellules ; ce trouble à l'évidence contre-indique toute perfusion de sels de potassium.

Les bêtabloquants inhibent l'entrée cellulaire du potassium : ils peuvent aggraver une hyperkaliémie quelle que soit son origine.

Encadré 17.7 Principaux médicaments responsables d'hyperkaliémie par défaut d'excrétion rénale de potassium

Médicaments anti-aldostérone[1] et diurétiques antikaliurétiques :

- spirolactone, epléréncone ;
- triamtérène, amiloride.

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine[1] ;
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II[1] ;
- aliskiren[1].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Héparine
Triméthoprime
Ciclosporine

[1] Risque augmenté en cas d'association de ces classes de médicaments.

Encadré 17.8 Principaux médicaments responsables d'hyperkaliémie par transfert du potassium cellulaire vers le secteur extracellulaire

Intoxication digitalique aiguë
Chimiothérapie des hémopathies malignes (lyse tumorale aiguë)
Perfusion de solutés hyperosmolaires : chlorhydrate d'arginine, mannitol, glucosé hypertonique administré aux diabétiques
Succinylcholine (curare d'action rapide)
Médicaments bêtabloquants

Les états d'acidose tendent à augmenter la kaliémie par expulsion du potassium des cellules vers le milieu extracellulaire et le plasma. Il n'y a cependant pas de corrélation inverse stricte entre le pH sanguin et la kaliémie. Les facteurs favorisant la constitution de l'hyperkaliémie sont la survenue aiguë de l'acidose, le caractère même de l'acidose, l'hyperkaliémie étant plus fréquente dans les acidoses comportant une rétention d'acides minéraux (acide sulfurique ou phosphorique comme dans l'insuffisance rénale) que dans les acidoses organiques comme l'acidose lactique ou l'acidocétose diabétique. L'absence de corrélation étroite entre les variations du pH et l'élévation de la kaliémie incite à rechercher un facteur surajouté à l'acidose : insuffisance rénale, hypoaldostéronisme, médicament hyperkaliémiant.

17.3.3.2.3 Paralysie périodique hyperkaliémique (maladie de Garmstorp)

C'est une affection rare, familiale de transmission autosomale dominante. La maladie évolue par accès de paralysie flasque correspondant à des élévations de la kaliémie au-dessus de 7 mmol/L, souvent favorisée par l'exercice musculaire. Les accès aigus sont efficacement traités par l'inhalation par nébulisation de salbutamol ; on peut les prévenir par la prise continue d'acétazolamide.

17.3.3.2.4 Hyperkaliémie par excès d'apport de potassium

L'apport incontrôlé de potassium, s'il est rarement seul en cause, est un facteur évident de survenue ou d'aggravation de l'hyperkaliémie chez les patients exposés à ce risque, en premier lieu les insuffisants rénaux chroniques, particulièrement s'ils sont traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine et/ou par un bêtabloquant. Les sels alimentaires de substitution du chlorure de sodium, qui contiennent du potassium, peuvent être en cause. Comme indiqué ci-dessous, la correction d'une hypokaliémie par l'apport de KCl chez l'insuffisant rénal est soumise à des recommandations posologiques spécifiques.

17.3.3.2.5 Importance du risque d'hyperkaliémie au cours du diabète sucré

L'hyperkaliémie apparaît fréquente dans le diabète sucré, favorisée par :

- l'état d'hypo-insulinisme : dans ces conditions l'hyperosmolarité liée à l'hyperglycémie favorise le transfert du potassium hors des cellules ;
- un état d'hypoaldostéronisme hyporéninémique ;
- l'existence d'une IRC modérée ;
- l'administration de médicaments antihypertenseurs : bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

17.3.3.3 Traitement de l'hyperkaliémie

17.3.3.3.1 Hyperkaliémie modérée, inférieure à 7 mmol/L, sans troubles myocardiques

L'administration de Kayexalate® (résine échangeuse d'ions captant de façon irréversible le potassium dans la lumière intestinale) est le médicament le mieux indiqué : 15 à 60 g sont administrés au mieux par voie orale, à défaut par voie rectale. La kaliémie s'abaisse et revient à la normale en 8 à 24 heures.

17.3.3.3.2 Hyperkaliémie sévère, supérieure à 7 mmol/L, avec troubles myocardiques

C'est une grande urgence vitale en raison du risque d'arrêt circulatoire brutal. Ces hyperkaliémies sont observées le plus souvent chez des patients insuffisants rénaux aigus ou insuffisants rénaux chroniques au stade terminal de leur néphropathie. Le but du traitement est à la fois d'abaisser rapidement la kaliémie et d'améliorer aussitôt les troubles de conduction intracardiaque, sous surveillance électrocardioscopique.

L'hémodialyse doit être entreprise aussi tôt que possible dans la majorité de ces cas, en tout cas chez les insuffisants rénaux. Les mesures suivantes sont indiquées dans l'attente de la mise en route de l'épuration extrarénale :

- perfusion de soluté glucosé et d'insuline : 500 mL de glucosé à 30 % contenant une unité d'insuline ordinaire pour 2 g de glucose (soit 75 unités), à perfuser au rythme de 100 à 200 mL/h, cette mesure abaissant la kaliémie de 1 à 1,5 mmol/L en 1 h environ, par transfert intracellulaire du potassium ;
- injection de sels de calcium, habituellement gluconate de calcium (20 à 30 mL de la solution à 10 %), indiquée d'autant plus qu'il existe souvent une hypocalcémie associée à l'hyperkaliémie (comme dans l'insuffisance rénale) : le calcium a un effet antagoniste du potassium sur la conduction cardiaque et peut faire régresser en quelques minutes les troubles myocardiques ;
- perfusion de bicarbonate de sodium isotonique (14 ‰), indiquée en cas d'AM et de DEC associées (voir section « Traitement des acidoses métaboliques) ; elle expose au risque d'hypervolémie et d'œdème viscéral chez l'insuffisant rénal chronique ou aigu ;
- administration d'un bêta-stimulant : perfusion de salbutamol (0,10 à 0,20 μg/kg/min) ; ou inhalation par nébulisation de salbutamol (10 à 20 mg) : cependant cette mesure est controversée et n'est généralement plus recommandée en raison du risque de troubles du rythme.

17.3.3.3.3 Prévention de l'hyperkaliémie

Celle-ci est assurée au mieux par des mesures diététiques et si elles sont insuffisantes par l'administration de Kayexalate®, au cours de l'IRC ou l'IRA. Les principaux aliments riches en potassium dont on recommande d'éviter ou de réduire la consommation sont certains fruits (pêches, bananes, abricots, figues, dattes, noix), les pommes de terre, les légumes secs, le chocolat.

17.4 Troubles de l'équilibre acide-base

Des troubles de l'équilibre acide-base peuvent être observés dans tous les domaines de la pathologie ; ils sont mis en évidence soit fortuitement par un examen sanguin systématique, presque toujours la mesure de la bicarbonatémie ou du CO_2 total plasmatique (la « réserve alcaline »), soit parce que la situation clinique le fait suspecter, par exemple : diabète, insuffisance rénale ou respiratoire, intoxication aiguë, troubles digestifs graves.

17.4.1 Données de base

17.4.1.1 Concentration d'ions H^+, pH

La concentration d'ion H^+ dans le milieu extracellulaire est de 38 à 42 nmol/L.

Le pH extracellulaire est le logarithme décimal changé de signe de cette concentration : normalement 7,38 (42 nmol H^+/L) à 7,42 (38 nmol H^+/L) (le pH cellulaire, non mesuré en pratique clinique, est plus bas, de l'ordre de 7–7,20, soit 63–100 nmol H^+/L). Une variation de pH de 0,3 ($\log_{10}$ de 2) correspond à un doublement ou une diminution de moitié de la concentration d'ion H^+ : par exemple la diminution du pH de 7,40 à 7,10 correspond à l'augmentation de la concentration d'ion H^+ de 40 à 80 nmol/L. Entre 7,20 et 7,50, chaque variation du pH de 0,1 unité correspond à une variation en sens opposé de 10 nmol de la concentration d'ion H^+ : par exemple l'augmentation du pH de 7,40 à 7,50 indique une diminution de la concentration d'ion H^+ de 40 à 30 nmol/L.

17.4.1.2 Systèmes tampons, équation d'Henderson-Hasselbalch

Le plus important des systèmes tampons extracellulaires est le système bicarbonate HCO_3^-/acide carbonique H_2CO_3, dont le pK est de 6,1, et dont les relations sont définies par l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} \frac{\left[HCO_3^-\right]}{\left[H_2CO_3\right]}$$

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} \frac{\left[HCO_3^- \text{ soit } [CO_2\text{total}] - [H_2CO_3]\right]}{\left[H_2CO_3\right] \text{ soit } 0{,}03 \times pCO_2 \text{ mmHg}}$$

L'acide carbonique est en équilibre avec le CO_2 dissous, quantifiable par la mesure de sa pression partielle, comme indiqué dans l'équation.

Les valeurs normales dans le sang artériel sont les suivantes :

- pression partielle de CO_2 ($PaCO_2$) : 38–42 mmHg ($[H_2CO_3]$: 1,1–1,3 mmol/L) ;
- pH : 7,38–7,42 ;
- concentration de bicarbonates $\left[HCO_3^-\right]$: 23–26 mmol/L.

Les bicarbonates du sang veineux sont mesurés directement en routine par autoanalyseur, leur concentration étant supérieure de 1 à 2 mmol/L à celle du sang artériel. Dans la détermination des gaz du sang artériel ou veineux, le pH et la PCO_2 sont mesurés directement, alors que la concentration de bicarbonate est calculée à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch. Le bicarbonate représente 95 % du CO_2 total en situation normale (25/26,2 mmol), comme dans la plupart des situations pathologiques, ce qui permet de considérer comme pratiquement équivalentes les concentrations du CO_2 total et des bicarbonates plasmatiques ; cependant en cas d'acidose mixte, $[H_2CO_3]$ peut représenter jusqu'à 10 % du CO_2 total plasmatique.

17.4.1.3 Trou anionique plasmatique

La concentration des anions indosés du plasma est estimée par le calcul du trou anionique (TA) : $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ exprimé en mEq/L (Tableau 17.5) et non en mmol/L : le calcul concerne des charges et non des concentrations. Par exemple, la concentration molaire en protéines est négligeable, alors qu'elle représente la part la plus importante des anions indosés. Théoriquement, à une augmentation de « *n* » mEq du trou anionique plasmatique « doit » correspondre une diminution équivalente de « *n* » mEq/mmol des bicarbonates plasmatiques. Si ce n'est pas le cas, on est en présence d'un trouble complexe de l'équilibre acide-base.

17.4.2 Bases physiologiques des troubles de l'équilibre acide-base ; mécanismes assurant la constance du pH extracellulaire, de la concentration des bicarbonates et de la $PaCO^2$

17.4.2.1 Rôle du rein

Le rein réabsorbe et régénère la totalité des bicarbonates filtrés, pour 75 % dans le tubule proximal, pour 25 % dans l'anse de Henlé (branche ascendante large) : l'excrétion fractionnelle des bicarbonates est normalement inférieure à 5 %. Ce phénomène est lié à la sécrétion apicale par la cellule épithéliale d'ion H^+ dans la lumière tubulaire, transformant le bicarbonate filtré en H_2CO_3, qui diffuse librement dans la cellule épithéliale ; sous l'effet de l'anhydrase carbonique, H_2CO_3 génère HCO_3^-, qui est reversé dans le milieu extracellulaire à la face basolatérale de la cellule, avec réexpulsion de l'ion H^+ libre vers la lumière. Dans ce système, il n'y a pas d'excrétion nette d'ions H^+.

L'excrétion nette d'ion H^+ dans l'urine est faite sous trois formes : ammonium NH_4^+ pour les deux tiers ; acidité titrable (essentiellement phosphates acides) pour un tiers ; ions H^+ libres, quantitativement négligeables (0,03 mmol/L au pH urinaire minimal de 4,5) mais physiologiquement importants.

Tableau 17.5 Composition du trou anionique plasmatique

Définition			
$[Na^+]$ + [cations indosés] = $[Cl^- + HCO_3^-]$ + [anions indosés]			
$[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ = [anions indosés – cations indosés] = trou anionique			
Composition (mEq/L)			
Anions indosés		*Cations indosés*	
Protéines	15	K^+	4,5
Phosphates	2	Ca^{++}	5,0
Sulfates	1	Mg	1,5
Acides organiques	5		
Total	23	*Total*	11

Valeur normale : 8–14 mEq/L ; moyenne : 12 mEq/L.

L'ammoniurie est avec l'alimentation habituelle de l'ordre de 40–70 mmol/24 h (40–70 mmol d'ions H^+) ou de 0,8–1 mmol/kg/24 h ; elle est la plus importante forme d'excrétion d'ion H^+ parce qu'elle est adaptable alors que l'acidité titrable l'est beaucoup moins. Un sujet normal recevant une charge acide exogène lors d'une épreuve d'acidification de l'urine peut excréter jusqu'à 300 mmol NH_4 + /24 h (environ 6–8 fois l'excrétion basale habituelle).

L'ammoniurie NH_4^+ dépend de deux facteurs :

- l'ammoniogenèse tubulaire, principalement proximale : synthèse de l'ammoniac NH_3 à partir de la glutamine, avec sécrétion de H^+ luminal par l'échangeur Na^+/H^+ et formation de NH_4, suivie par l'accumulation de NH_3/NH_4 dans l'interstitium à partir de l'anse de Henlé ;
- la sécrétion tubulaire d'ions H^+ qui permet le transfert à partir de l'interstitium médullaire de NH_3 vers la lumière tubulaire (par diffusion passive ou intervention de transporteurs de la famille des protéines Rhesus) : $NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$.

L'ammoniogenèse est stimulée par l'apport d'acides, l'AM, l'aldostérone et l'hypokaliémie. La sécrétion d'ions H^+ est le fait des cellules intercalaires de type A du tube collecteur cortical sous l'effet d'une H^+-ATPase apicale ; elle est stimulée par l'aldostérone et inhibée par l'amiloride.

Le NH_4^+ représente 80 % des cations indosés de l'urine. Il est excrété avec un anion Cl^- dans les AM hyperchlorémiques : dans ce type d'AM, et lui seul, l'ammoniurie est estimée par le calcul du trou anionique urinaire. En effet : $[Na^+]_u + [K^+]_u$ + [cations indosés]$_u$ = $[Cl^-]_u$ + [anions indosés]$_u$ d'où $Na^+ + K^+ - Cl$ = anions indosés – cations indosés = trou anionique urinaire (calculé par litre ou par 24 h). Le trou anionique urinaire est nul ou positif pour une ammoniurie de 40 mmol/L ou moins ; il est négatif en cas d'ammoniurie élevée (> 70 mmol/24 h). Quand NH_4 est excrété avec des anions organiques et non avec le chlore, chez le sujet normal comme, par exemple, dans l'acidocétose diabétique, le trou anionique urinaire ne reflète pas l'ammoniurie et n'a pas d'intérêt diagnostique.

L'excrétion (le débit) tubulaire d'ion H^+ et l'excrétion tubulaire de NH_4 (reflétée par l'ammoniurie) qui en dépend sont directement corrélées ; en revanche, il n'y a pas de corrélation directe nécessaire entre la concentration des ions H^+ urinaires « restés » libres et l'ammoniurie et pas de corrélation inverse obligée entre le pH urinaire et l'ammoniurie (contrairement à la théorie classique). Dans la plupart des situations cliniques d'AM, plusieurs facteurs interagissent sur l'ammoniogenèse et la sécrétion d'ions H^+, et la relation entre ammoniurie et pH urinaire dépend de ces interactions. En conséquence, l'étude de base de la fonction rénale d'acidification demande :

- la mesure du pH urinaire qui en est un reflet imparfait ;
- la mesure de l'ammoniurie, qui en permet l'évaluation la plus précise, et devrait pouvoir être obtenue en routine. Des études plus approfondies sont faites en laboratoire spécialisé (voir plus loin).

17.4.2.2 Rôle du poumon

Le poumon élimine pour environ 15 000 mmol de CO_2 produit par le métabolisme cellulaire normal. En cas d'agression acide, les ions H^+ transforment HCO_3^- en CO_3H_2, éliminé par le poumon sous sa forme volatile CO_2, entraînant l'abaissement

de la $PaCO_2$: ce système pulmonaire ouvert permet la limitation des variations du pH, une fonction d'importance vitale. Cependant, un ion HCO_3^- est consommé dans cette réaction et doit être régénéré dans le tube collecteur en concomitance avec la sécrétion d'un ion H^+ pour que soit rétabli l'état normal.

17.4.3 Définition des divers troubles de l'équilibre acide-base ; investigations de base

17.4.3.1 Définition

Un trouble de l'équilibre acide-base est métabolique quand la variation primitive porte sur la concentration des bicarbonates ; il est respiratoire quand la variation primitive porte sur la $PaCO_2$. Un trait majeur des troubles de l'équilibre acide-base est l'existence d'un phénomène compensatoire (ou secondaire) qui tend à ramener vers la normale le rapport HCO_3^-/H_2CO_3 dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch. Le Tableau 17.6 définit les quatre troubles fondamentaux de l'équilibre acide-base en indiquant les modifications observées dans chacune de ces situations. La compensation attendue, appropriée, a été quantitativement définie à partir d'études cliniques de patients ayant des troubles « simples », purement métaboliques ou purement respiratoires. Si le degré de compensation s'écarte de la valeur théoriquement attendue, le trouble est dit « complexe », avec une part métabolique et une part respiratoire.

17.4.3.2 Investigations de base

La détermination de la gazométrie artérielle, et non de la gazométrie veineuse, est nécessaire pour l'examen initial d'un trouble de l'équilibre acide-base (Encadré 17.9), parce que la pression partielle veineuse de CO_2 reflète plus l'état circulatoire tissulaire local que le système d'élimination du CO_2 par la ventilation alvéolaire.

Un point pratique important est de tranquilliser le patient lors de la ponction artérielle pour éviter une hyperventilation due à l'anxiété ou à la douleur. Dans certaines situations, des investigations supplémentaires sont nécessaires au diagnostic, notamment dans les AM hyperchlorémiques : épreuve d'acidification de l'urine soit par charge acide en NH_4Cl, soit par test au furosémide ; épreuve d'alcalinisation des urines par ingestion ou perfusion de $NaHCO_3$ et mesure de la PCO_2 urinaire. Ces investigations seront détaillées dans la Section 17.4.4.3.2.3 « Acidoses tubulaires rénales ».

Tableau 17.6 Les quatre troubles fondamentaux de l'équilibre acide-base

	pH	HCO_3^-	$PaCO_2$
Acidose métabolique	↓	↓ (P)	↓ (C)
Alcalose métabolique	↑	↑ (P)	↑ (C)
Acidose respiratoire	↓	↑ (C)	↑ (P)
Alcalose respiratoire	↑	↓ (C)	↓ (P)

P : phénomène primitif ; C : compensation.

Encadré 17.9 Investigation de base d'un trouble de l'équilibre acide-base

Gazométrie artérielle : pH, HCO_3^- (ou CO_2 total) plasmatique, $PaCO_2$; PaO_2
Ionogramme plasmatique
Calcul du trou anionique plasmatique
Créatininémie
Glycémie
Ionogramme urinaire, mesure de l'ammoniurie
pH urinaire (détermination en laboratoire ou bandelette)

17.4.4 Acidose métabolique (AM)

L'AM est définie par la baisse concomitante du pH (< 7,38) et des bicarbonates plasmatiques (< 23 mmol/L).

17.4.4.1 Circonstances de découverte, données de base, compensation respiratoire

L'AM est mise en évidence soit parce que la situation clinique expose à cet accident (par exemple diabète compliqué, insuffisance rénale), soit parce qu'un examen sanguin systématique révèle une baisse du CO_2 total plasmatique : il est indispensable de déterminer la gazométrie artérielle pour affirmer l'AM parce que le CO_2 total plasmatique est abaissé aussi bien dans l'alcalose respiratoire que dans l'AM. Les données à réunir devant une AM sont indiquées dans l'encadré.

La compensation respiratoire (l'hyperventilation) attendue en réponse à la baisse des bicarbonates plasmatiques, définie d'après les données obtenues chez des patients acidosiques exempts de toute atteinte pulmonaire, est fournie par les formules suivantes :

$PaCO_2$ (mmHg) = (1,5 × [HCO_3^-, mmol/L]) + 8 (± 2)
ou
Diminution de la $PaCO_2$ de 1,2 mmHg au-dessous de 40 mmHg (± 5 %) pour chaque diminution de $\left[HCO_3^-\right]$ de 1 mmol/L au-dessous de 24 mmol/L

Par exemple, pour une bicarbonatémie (ou un CO_2 total plasmatique) de 10 mmol/L, la $PaCO_2$ attendue serait de : (10 × 1,5) + 8, soit 23 mmHg (± 2) ; ou : pour la diminution de 14 mmol/L de la bicarbonatémie (24 – 10), la diminution attendue de la $PaCO_2$ serait de 14 × 1,2 mmHg, soit 16,8 mmHg, donnant la valeur de $PaCO_2$ de 40 – 16,8 = 23,2 mmHg ; le pH correspondant serait de $7{,}26 = 6{,}1 + \log_{10} 10/(23 \times 0{,}03)$. Si la $PaCO_2$ s'écarte de cette valeur, l'AM est associée à un trouble respiratoire (voir ci-après les troubles complexes de l'équilibre acide-base).

17.4.4.2 Signes et conséquences cliniques

Le signe majeur de l'AM est l'hyperventilation, parfois infraclinique (prouvée par l'hypocapnie), parfois ample et évidente (dyspnée de Kussmaul). C'est une dyspnée « sine materia » avec auscultation et cliché pulmonaire normaux, et PaO_2 élevée (100 mmHg ou plus) en l'absence d'affection pulmonaire associée.

La kaliémie est variable : l'AM ne provoque pas constamment une hyperkaliémie ; celle-ci implique le plus souvent un facteur surajouté : insuffisance rénale, hypoaldostéronisme, prise médicamenteuse.

Une défaillance cardiaque aiguë, par effet dépresseur myocardique direct de l'acidose et/ou inhibition des effets des catécholamines endogènes, peut survenir dans les AM aiguës sévères et prolongées ; à un stade plus précoce, l'AM entraîne, même si la kaliémie est normale, des anomalies électrocardiographiques proches de celles de l'hyperkaliémie. Des troubles neuropsychiques (torpeur, confusion) sont aussi présents dans les AM extrêmes ($pH \leq 7$).

Dans l'IRC, l'AM favorise un état hypercatabolique protéique facteur de dénutrition et l'ostéodystrophie.

17.4.4.3 Classification et causes des acidoses métaboliques

Cette classification est fondée sur la distinction entre AM rénales ou extrarénales (Tableau 17.7).

17.4.4.3.1 Acidoses métaboliques extrarénales par charge acide endogène

Elles ont comme caractéristique commune la présence d'un trou anionique plasmatique très augmenté, atteignant 25 à 35 mEq/L ou plus.

17.4.4.3.1.1 Acidocétose diabétique C'est un accident fréquent du diabète insulinodépendant, parfois inaugural. Il est dû à l'accumulation dans le plasma d'acides cétoniques : 3 hydroxybutyrique, acéto-acétique, avec cétonémie de l'ordre de 12 mmol/L. Le pH sanguin peut être inférieur à 7, s'abaissant jusqu'à 6,70–6,80. L'AM est toujours associée à une DEC majeure avec hypovolémie, liée à la diurèse osmotique (par hyperglycémie) et à des pertes hydrosodées digestives. L'insuffisance rénale fonctionnelle consécutive favorise la rétention plasmatique des corps cétoniques et du glucose.

17.4.4.3.1.2 Acidose lactique Elle est caractérisée par une lactacidémie supérieure à 6 mmol/L, le plus souvent supérieure à 10 mmol/L. L'hyperlactacidémie provient soit d'une hyperproduction à partir de pyruvate accumulé en état d'anaérobiose, avec inhibition de son entrée dans le cycle de Krebs, soit d'un défaut de métabolisme des lactates, normalement utilisés pour la néoglucogenèse par le rein et le foie. Cliniquement, l'acidose lactique est caractérisée par sa gravité, due aux troubles neuropsychiques et à la défaillance circulatoire qui l'accompagnent ; elle est favorisée par le diabète sucré. En l'absence d'un traitement étiologique rapidement efficace, l'acidose résiste à la thérapeutique alcalinisante et est souvent mortelle.

Tableau 17.7 Classification et causes des acidoses métaboliques

	Trou anionique plasmatique mEq/L	Chlorémie	Trou anionique urinaire [Na] + [K] – [Cl]	pHu[a]	Kaliémie	Autres signes
Acidoses métaboliques extrarénales : ammoniurie élevée (> 80 mmol/24 h)						
Acidocétose diabétique	> 25		Inapplicable	< 5,5	Variable	Hyperglycémie, cétonurie
Acidose lactique	> 25		Inapplicable	< 5,5	Variable	Lactatémie > 6 mmol/L
Acidose par surcharge acide toxique	> 25		Inapplicable	< 5,5	Variable	
Diarrhées aiguës	Normal (8–14)		Négatif	< 5,5 (> 5,5 si DEC majeure)		Déshydratation extracellulaire (DEC)
Acidoses métaboliques rénales : ammoniurie basse, inadaptée au degré d'acidose (< 40 mmol/24 h)						
Insuffisance rénale aiguë	↑	↓	Inapplicable	≈ 5,5	↑	
Insuffisance rénale chronique (cl. créat. ≤ 30 mL/min/1,73 m^2)	Variable	Variable	Inapplicable	≈ 5,5	Normale	
AT[b] proximale (type 2)	Normal	↑	Positif ou = 0	≈ 5,5	↓	Aminoacidurie Hyperphosphaturie
AT distale (type 1)	Normal	↑	Positif	> 6	↓	Hypocitraturie, néphrocalcinose
AT distale (type 4)	Normal	↑	Positif	> 6 si uropathie < 5,5 si hypo-aldostéronisme	↑↑	Créatininémie ↑ (≈ 150–250 µmol/L)

[a] Le pH urinaire (pHu) est un témoin utile mais imparfait de la fonction d'acidification du rein ; les valeurs données ici, les plus habituelles, sont inconstamment observées. L'ammoniurie est un reflet plus fiable de la fonction d'acidification que le pH urinaire (voir texte) et devrait être mesurée chaque fois que possible.
[b] AT : acidose tubulaire.

Les principales causes d'acidose lactique sont :

- les états d'hypoxie tissulaire prolongés : états de choc, quelle que soit leur origine, accès pernicieux palustre, grande insuffisance cardiaque ;
- des intoxications : par la metformine, par l'alcool éthylique, par l'isoniazide (voir ci-dessous) ;
- la grande insuffisance cellulaire hépatique ;
- certaines hémopathies malignes.

17.4.4.3.1.3 Acidoses métaboliques des intoxications Quelques exemples apparaissent dans le Tableau 17.8.

L'intoxication par le méthanol (ingestion par inadvertance ; prise de pastis frelaté) est très grave en raison du risque de cécité accompagnant l'acidose. Elle impose d'urgence l'épuration extrarénale du produit par hémodialyse. L'intoxication par l'acide acétylsalicylique associe AM et alcalose respiratoire, avec pH variable, qui peut être proche de la normale.

La metformine expose au risque d'acidose lactique chez l'insuffisant rénal chronique et est en principe contre-indiquée quand le DFG estimé est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 sc ; cet accident est à redouter surtout quand une atteinte hépatique est associée à l'insuffisance rénale.

17.4.4.3.2 Acidoses métaboliques rénales

Comme indiqué dans le Tableau 17.6, les acidoses d'origine rénale ont en commun une ammoniurie basse (< 40 mmol/24 h chez l'adulte), en tout cas insuffisante, compte tenu de l'état d'acidose plasmatique. On distingue :

- les acidoses de l'insuffisance rénale globale, chronique ou aiguë, avec diminution majeure du DFG (DFG estimé ou clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 sc) ;
- les acidoses tubulaires avec DFG peu diminué (DFG estimé ou clairance de la créatinine > 40 mL/min/1,73 m^2 sc).

Tableau 17.8 Quelques causes d'acidose métabolique par intoxication

Toxique	Acide accumulé	Particularité
Méthanol	Acide formique	Risque de cécité, hémodialyse d'urgence
Éthylène-glycol	Acide oxalique	Insuffisance rénale aiguë Traitement par fomépizole
Aspirine	Acide acétylsalicylique	Alcalose respiratoire associée pH proche de la normale
Isoniazide	Acide lactique	Convulsions
Metformine	Acide lactique	Douleurs abdominales Atteinte hépatique associée
Analogues nucléosidiques (antirétroviraux, anti-VHB[a])	Acide lactique	
Acide valproïque	Acide lactique	
Éthanol	Acide lactique	Coma, hypoglycémie
Paracétamol	Acide lactique	Insuffisance hépatique

[a] Virus de l'hépatite B.

17.4.4.3.2.1 Acidose de l'insuffisance rénale chronique (IRC) Dans l'IRC, bien avant son stade terminal, le bilan d'ion H^+ est positif, l'apport alimentaire étant supérieur à l'excrétion rénale d'environ 10 à 20 mmol/j. L'absence d'évolutivité de l'acidose est expliquée par le tamponnement des ions H^+ par le tissu osseux : celui-ci fixe les ions H^+ sous forme de phosphates acides et libère du carbonate de calcium osseux. Ce phénomène, tout en limitant l'abaissement du pH systémique, favorise l'ostéomalacie et concourt aussi, en synergie avec l'hyperparathyroïdie secondaire, à l'hyperactivité ostéoclastique. Finalement, l'AM est un facteur important de l'ostéodystrophie rénale, accessible au traitement.

L'acidose est provoquée par deux mécanismes : la réduction de la production d'ammoniac et la rétention plasmatique d'acide.

La réduction de l'ammoniogenèse rénale et consécutivement de l'ammoniurie est proportionnelle à la réduction de la masse néphronique fonctionnelle. La persistance de l'excrétion d'ions H^+ libres par le tubule collecteur alors que l'ammoniurie est abaissée rend compte du pH urinaire, le plus souvent bas (de l'ordre de 5,5), apparemment approprié.

La rétention d'acides est liée à la réduction du DFG : les acides retenus sont organiques (guanidosuccinique, phénolique) et minéraux (phosphorique, sulfurique). Dans la plupart des cas d'IRC avant le stade terminal, l'AM est modérée, avec HCO_3^- de l'ordre de 17–20 mmol/L et pH de l'ordre de 7,32–7,34 ; le trou anionique plasmatique est augmenté, atteignant 18–20 mEq/L. Dans certains cas d'IRC, l'AM est plus marquée, avec chlorémie élevée (105 à 115 mmol/L) et trou anionique plasmatique normal, la kaliémie étant variable (voir paragraphe sur les acidoses tubulaires). C'est le cas notamment des néphrites interstitielles chroniques et des uropathies, avec réduction de l'ammoniogenèse et de l'ammoniurie plus importante que ne le comporterait la diminution du DFG : une atteinte tubulaire prédominante explique ce fait, voir ci-dessous les paragraphes concernant les acidoses tubulaires.

17.4.4.3.2.2 Acidose de l'insuffisance rénale aiguë L'AM est l'une des composantes du syndrome d'urémie aiguë. L'arrêt ou l'extrême diminution du DFG en rend compte, entraînant la rétention d'acides minéraux et organiques avec trou anionique augmenté. L'acidose est particulièrement marquée dans les IRA anuriques, les IRA hypercataboliques, les IRA toxiques par produits ou médicaments entraînant une surcharge acide comme l'éthylène-glycol. Elle peut conduire à entreprendre d'urgence l'épuration extrarénale. Dans les IRA obstructives, l'AM, avec hyperkaliémie, peut être précoce et marquée témoignant de la phase initiale non oligurique de la maladie avec acidose tubulaire de type 4 (voir ci-dessous).

17.4.4.3.2.3 Acidoses tubulaires rénales (AT) Les AT répondent à la définition suivante :

- AM avec DFG proche de la normale ou peu altéré (> 40 mL/min/1,73 m^2 sc) ;
- trou anionique plasmatique normal (< 15 mEq/L) et hyperchlorémie (> 105 mmol/L) ;
- ammoniurie insuffisante, inadaptée à l'état d'acidose, avec trou anionique urinaire nul ou positif ;
- absence d'une autre cause d'acidose hyperchlorémique (absence de diarrhée).

On distingue trois types d'AT : AT proximale (type 2), AT distale classique (type 1), AT distale de type 4.

Les deux premières sont normo- ou hypokaliémiques ; la troisième est hyperkaliémique et représente la cause la plus fréquente d'AT chez l'adulte.

Leur diagnostic se fonde sur les épreuves d'acidification et d'alcalinisation de l'urine en laboratoire spécialisé :

- l'épreuve classique d'acidification de l'urine par apport de NH_4Cl provoque chez le sujet normal l'abaissement du pH urinaire à moins de 5,3 ; elle n'est indiquée qu'en cas d'acidose mineure, avec bicarbonatémie supérieure ou égale à 18 mmol/L et pH supérieur à 7,30 en raison du danger d'aggravation de l'acidose. Cette épreuve peut être remplacée par le test au furosémide (prise orale de 40 à 80 mg) + fludrocortisone (1 mg) qui entraîne chez le sujet normal un abaissement du pH urinaire à moins de 5,5 ;
- l'épreuve d'alcalinisation par voie intraveineuse élève la bicarbonatémie des patients vers 22–25 mmol/L ; à cette concentration la bicarbonaturie est normalement absente ou minime, avec :
  - excrétion fractionnelle des bicarbonates (rapport clairance HCO_3^-/clairance créatinine) inférieure à 5 % reflétant une réabsorption proximale normale,
  - élévation de la PCO_2 urinaire à plus de 60 mmHg sous l'effet des ions H^+ sécrétés par le tube collecteur,
  - gradient [PCO_2 urinaire – $PaCO_2$] supérieur à 25 mmHg, reflétant une fonction d'acidification distale conservée.

17.4.4.3.2.3.1 Acidose tubulaire proximale (type 2) Cette acidose est due à la fuite rénale des bicarbonates par abaissement de la capacité de réabsorption tubulaire de ceux-ci. Normalement, la capacité maximale de réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates de l'ultrafiltrat glomérulaire est de l'ordre de 26 mmol/L ; elle est de l'ordre de 15 mmol/L dans l'AT proximale. On diagnostique une AT proximale sur les caractères suivants :

- bicarbonatémie spontanément de l'ordre de 15 mmol/L ;
- pH urinaire approprié (entre 5 et 5,5) ;
- absence de bicarbonaturie spontanée, la bicarbonatémie étant inférieure à la capacité tubulaire de réabsorption ;
- lors de l'épreuve d'alcalinisation : bicarbonaturie majeure avec excrétion fractionnelle des bicarbonates supérieure à 15 %, élévation normale de la PCO_2 urinaire et du gradient [PCO_2 urinaire – $PaCO_2$ sanguin] reflétant une fonction d'acidification distale conservée. Les principales causes d'AT proximale sont indiquées dans l'Encadré 17.10.

Chez l'adulte, l'AT proximale isolée est exceptionnelle ; elle est due à diverses mutations des gènes codant pour l'anhydrase carbonique ou pour les échangeurs ioniques impliqués dans la réabsorption des bicarbonates. Dans le cadre d'un syndrome de Fanconi, l'AT proximale peut compliquer ou révéler une dysglobulinémie monoclonale, avant tout le myélome multiple avec élimination rénal des chaînes légères ; celles-ci s'accumulent dans les cellules tubulaires proximales et ont probablement un rôle pathogène essentiel.

L'AT proximale peut être compliquée d'une hypokaliémie par hyperkaliurie, plus rarement que dans l'AT distale de type I.

Son traitement par apport oral de bicarbonate de sodium est incomplètement efficace (et parfois mal supporté) parce que la bicarbonaturie réapparaît dès que le seuil de réabsorption tubulaire est atteint.

Encadré 17.10 Causes principales d'acidose tubulaire proximale

Acidose tubulaire proximale héréditaire ou sporadique
Syndrome oculocérébrorénal de Lowe (héréditaire, lié au sexe)
Intolérance héréditaire au fructose (autosomique récessive)
Cystinose
Carences en vitamine D avec hypocalcémie et hyperparathyroïdie : malabsorptions intestinales, rachitisme
Syndrome de Sjögren
Maladie de Wilson
Myélome multiple ; autres gammapathies monoclonales
Causes toxiques : streptozotocine, ifosfamide, tenofovir, adefovir, oxaliplatine, acétazolamide, cadmium, plomb
L'AT proximale est le plus souvent la composante d'un trouble complexe du tubule proximal réalisant le syndrome de Fanconi avec glycosurie normoglycémique, hyperphosphaturie, hyperaminoacidurie.

17.4.4.3.2.3.2 Acidose tubulaire distale de type 1 hypokaliémique Elle est due à un déficit de sécrétion d'ions H^+ libres dans la lumière du tubule collecteur cortical avec consécutivement excrétion insuffisante d'ammoniac et d'acidité titrable. On diagnostique une AT tubulaire distale type I sur les caractères suivants :

- pH urinaire supérieur à 6 ;
- ammoniurie basse, et trou anionique urinaire nul ou positif ;
- lors de l'épreuve d'alcalinisation, absence d'élévation ou élévation insuffisante de la $PaCO_2$ urinaire et du gradient [PCO_2 urinaire – $PaCO_2$ sanguin], qui reste inférieur à 20 mmHg ; et absence de bicarbonaturie ;
- hypokaliémie avec kaliurie élevée dans la majorité des cas ;
- hypercalciurie et hypocitraturie.

Les principales causes d'AT distale de type 1 sont indiquées dans l'Encadré 17.11.

Chez l'adulte, l'AT1 est surtout observée dans les maladies inflammatoires auto-immunes avec hypergammaglobulinémie : l'interstitium péritubulaire peut être infiltré de cellules mononucléées lymphocytaires ou monocytaires (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques »). L'expression apicale de l'enzyme H-ATPase des cellules intercalaires est absente ou diminuée. Les complications de l'AT distale de type 1 sont : la néphrocalcinose (Figure 17.2) ; la déminéralisation osseuse ; les effets propres de l'hypokaliémie. Le traitement consiste en l'apport de bicarbonate de sodium et de citrate de potassium : outre la correction de l'acidose et de l'hypokaliémie, il diminue la calciurie, interrompt l'évolution de la néphrocalcinose et améliore la minéralisation osseuse.

17.4.4.3.2.3.3 Acidose tubulaire distale de type 4 hyperkaliémique Elle est due à un déficit combiné d'excrétion des ions H^+ et des ions potassium K^+ par l'épithélium du canal collecteur cortical : c'est la plus fréquente des acidoses tubulaires chez l'adulte.

Des modèles expérimentaux reproduisent la maladie humaine. L'administration d'amiloride inhibe la réabsorption de Na^+ dans la cellule principale du tube collecteur,

Encadré 17.11 Causes principales des acidoses tubulaires distales de type 1 (AT1)

AT1 isolée, héréditaire ou sporadique
Maladies auto-immunes avec hypergammaglobulinémie :

- lupus érythémateux disséminé ;
- syndrome de Sjögren ;
- cirrhose biliaire primitive.

Cirrhose hépatique
Néphrocalcinoses[1]
Amphotéricine B
Intoxication par le toluène

[1] L'association entre AT1 et néphrocalcinose est fréquente, chacun de ces troubles pouvant provoquer l'autre. Dans les AT1 héréditaires, des mutations des gènes codant pour l'H^+-ATPase luminale, ou pour l'échangeur Cl^-HCO_3 basolatéral, ont été mises en évidence.

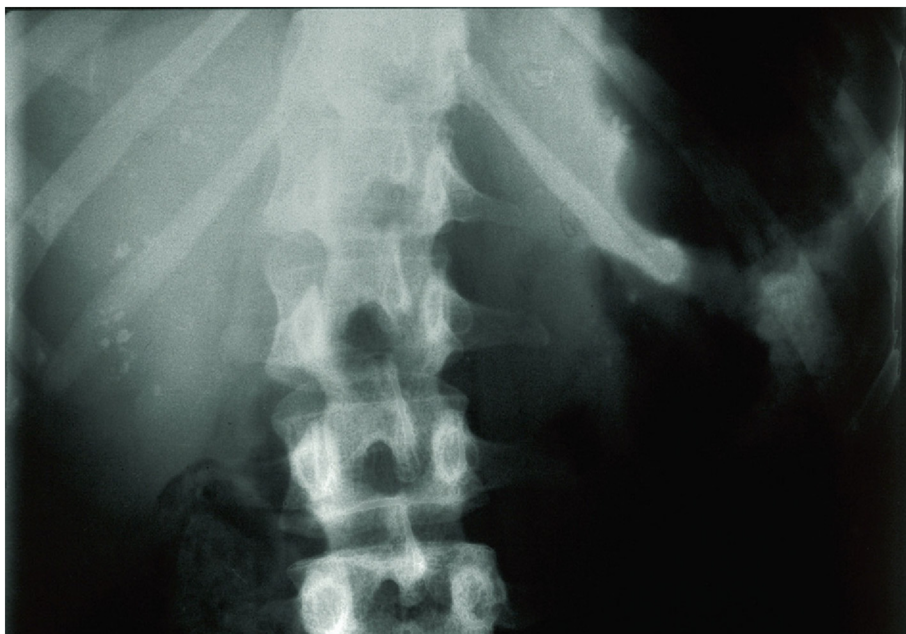


Figure 17.2 Patiente de 48 ans. Néphrocalcinose médullaire du rein droit au cours d'une acidose tubulaire distale de type 2 hypokaliémique.

diminue la négativité de la lumière tubulaire, et consécutivement inhibe la sécrétion des ions H^+ et des ions K^+ (acidose tubulaire « voltage-dépendante »). L'inhibition sélective de la production d'aldostérone inhibe la sécrétion d'ions H^+ et l'ammoniogenèse tubulaire. L'hyperkaliémie elle-même inhibe aussi l'ammoniogenèse et de

l'ammoniurie, et a un rôle majeur dans la survenue de l'acidose, comme le montre, chez l'homme, l'effet correcteur du Kayexalate®.

Le diagnostic d'AT de type 4 est fait sur les caractères suivants (accompagnant les critères généraux des AT) :

- hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) avec excrétion fractionnelle de K^+ basse relativement au DFG ;
- insuffisance rénale globale modérée, présente dans la plupart des cas (créatininémie 150–300 µmol/L) ;
- pH urinaire variable, inférieur ou égal à 5,5, en cas d'hypoaldostéronisme en raison de la diminution extrême de l'ammoniurie, supérieur ou égal à 6 dans les uropathies ;
- trou anionique urinaire nul ou positif.

Les causes principales des AT de type 4 sont indiquées dans l'Encadré 17.12.

Le traitement de l'AT de type 4 est essentiellement étiologique. Comme indiqué plus haut, la correction de l'hyperkaliémie par le Kayexalate® entraîne la correction au moins partielle de l'acidose.

17.4.4.3.3 Acidose par perte intestinale de bicarbonate : diarrhées, dérivations urinaires

La perte intestinale de bicarbonate est le mécanisme primordial de l'AM des diarrhées. Au cours de celles-ci, le liquide fécal contient environ 30 mmol/L de bicarbonate. On diagnostique l'acidose de ces situations sur les caractères suivants :

- existence d'une diarrhée aiguë ;
- AM hyperchlorémique avec trou anionique normal ;
- ammoniurie élevée appropriée et trou anionique urinaire négatif ;

Encadré 17.12 Causes des acidoses tubulaires hyperkaliémiques de type 4 (AT4)

Uropathies obstructives bilatérales (hypertrophie prostatique adénomateuse ou cancéreuse, maladies vésicales)
Hypoaldostéronismes :

- hyperréninémiques : insuffisance surrénale ;
- hyporéninémiques : néphropathies diverses, interstitielles, diabétiques.

Amylose rénale
Toxicité médicamenteuse :

- cyclosporine A ;
- pentamidine ;
- amiloride, triamtérène, spirolactone ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Drépanocytose
L'AT4 peut être révélatrice de l'uropathie obstructive, ou de l'hypoaldostéronisme hyporéninémique d'une néphropathie chronique.

- pH urinaire variable le plus souvent inférieur à 5,5, parfois ≈ 6 ;
- kaliémie normale, ou basse avec kaliurie basse (inférieure à 15 mmol/L) ;
- DEC souvent associée.

En présence d'une DEC, la concentration basse de Na dans le fluide tubulaire distal diminue la quantité de Na^+ disponible pour l'échange Na^+/H^+ au niveau du tubule collecteur cortical et consécutivement la sécrétion d'ion H^+ libres. De plus, l'hypokaliémie, souvent associée à l'acidose dans les diarrhées aiguës, est un puissant stimulant de l'ammoniogenèse et de l'ammoniurie, qui augmente ainsi les capacités d'acceptation urinaire d'ion H^+, atténuant l'abaissement du pH urinaire.

Toutes les diarrhées aiguës infectieuses, notamment le choléra, les diarrhées des antibiotiques, les diarrhées des maladies intestinales inflammatoires, les diarrhées par abus de laxatifs, peuvent être en cause. Le traitement de l'AM des diarrhées est à la fois étiologique et symptomatique, les troubles hydroélectrolytiques associés étant corrigés de façon concomitante.

Dans les dérivations urinaires (par exemple : vessie iléale, urétérosigmoïdostomie), la réabsorption de NH_4 urinaire par l'intestin est un facteur supplémentaire d'AM, à côté de la perte intestinale de bicarbonates.

17.4.4.3.4 Acidoses métaboliques « composites »

Elles associent deux causes et mécanismes d'acidose. Elles sont caractérisées :

- par un pH sanguin très bas ;
- par une valeur de trou anionique plasmatique intermédiaire entre les valeurs attendues pour chacun des deux mécanismes d'acidose.

Un exemple représentatif est la survenue d'un épisode diarrhéique aigu chez un patient ayant une insuffisance rénale majeure. En cas d'acidose rénale « pure », le trou anionique plasmatique, lié à la rétention d'acides, est équivalent à la baisse de la bicarbonatémie ; l'association à la rétention d'acides d'une perte de bicarbonate remplacé par le chlore dans la colonne des anions, diminue d'autant le trou anionique.

17.4.4.4 Traitement des acidoses métaboliques

Le traitement des AM est double : étiologique et symptomatique. Le traitement symptomatique sera seul envisagé ci-après.

17.4.4.4.1 Acidoses métaboliques aiguës sévères : pH inférieur à 7,10, bicarbonatémie inférieure à 6 mmol/L

Le but du traitement est de ramener le pH à un niveau qui ne constitue plus une menace vitale (cardiovasculaire, neurologique). Il n'est pas de ramener le pH et la bicarbonatémie à la normale en quelques heures par l'apport massif de bicarbonate de sodium : une telle attitude est formellement contre-indiquée car elle expose à des risques majeurs, éventuellement mortels : alcalose mixte, œdème cérébral, coma irréversible, hypokaliémie, hypernatrémie.

L'apport intraveineux de bicarbonate de sodium permet dans la majorité des cas d'obtenir le résultat souhaité.

La thérapeutique à instaurer en première approximation est fondée sur deux règles simples :

- on estime l'espace de distribution des bicarbonates à 50 % du poids corporel ;
- on se fixe comme objectif de ramener la bicarbonatémie vers 14 mmol/L et le pH vers 7,25.

L'apport de bicarbonate est calculé selon la formule :

$$\left(14-\left[\mathrm{HCO_3^-}\right] \text{ observé, mmol/L}\right)\times\left(0,5\times\text{poids corporel, kg}\right)$$

Pour un sujet de 75 kg dont la bicarbonatémie est de 4 mmol/L (pH = 7,08 pour une $PaCO_2$ adéquate de 14 mmHg), on envisagera de perfuser (14 – 4) × (0,5 × 75) = 375 mmol/L de bicarbonates, équivalent à 375 × 84 = 31 500 mg de bicarbonate de sodium, soit 2,25 L de soluté bicarbonaté isotonique à 14 ‰. Il est recommandé d'utiliser le bicarbonate isotonique, plus sûr à manier que les solutés bicarbonatés hypertoniques. La moitié de la quantité indiquée est perfusée en une à deux heures, l'autre moitié étant perfusée totalement ou en partie, à un rythme qui dépend du résultat des mesures répétées (toutes les deux à trois heures par exemple) des gaz du sang et de l'efficacité du traitement étiologique.

Le traitement par bicarbonate de sodium peut être inefficace (ou insuffisamment efficace), ou être à l'origine d'une surcharge hydrosodée dangereuse (avec risque d'œdème pulmonaire) chez le sujet insuffisant rénal, ou atteint d'acidose lactique : l'épuration extrarénale, de préférence hémodialyse au bicarbonate, peut alors être nécessaire, particulièrement en cas d'intoxication par un toxique ou un médicament dialysable (par exemple : metformine ou isoniazide). Les essais de traitement de l'acidose lactique par le dichloroacétate ou le carbicarb n'ont pas donné de résultats concluants.

Controverses : l'apport de bicarbonate de sodium est controversé dans le traitement des AM aiguës, particulièrement les acidocétoses diabétiques et les acidoses lactiques. Certains auteurs recommandent de n'entreprendre que la thérapeutique étiologique et celles des troubles hydroélectrolytiques éventuellement associés :

- parce que de nombreux patients atteints d'acidocétose avec pH ≈ 7 guérissent sans apport de bicarbonate ;
- en raison d'effets nocifs possibles du bicarbonate, notamment la survenue d'une acidose cellulaire cérébrale aggravant les signes neurologiques.

Cependant, l'acidification cellulaire sous bicarbonate, démontrée in vitro, n'a pas été confirmée in vivo, d'après l'étude du liquide céphalorachidien. En l'absence d'études concluantes, il nous paraît justifié de perfuser comme indiqué ci-dessus du bicarbonate de sodium dans les AM aiguës sévères, alors que le traitement étiologique simultanément entrepris n'a pas atteint sa pleine efficacité. Les raisons sont les suivantes :

- l'abaissement du pH inférieur à 7,10 peut comporter en lui-même un risque cardiocirculatoire majeur et être un facteur d'aggravation de troubles neuropsychiques ;
- dans cette zone de valeurs de pH, la diminution de quelques mmol/L de la bicarbonatémie (de même que l'augmentation de quelques mmHg de la $PaCO_2$) entraîne un abaissement important du pH ; dans l'exemple cité ci-dessus, l'abaissement de 1 mmol/L de la bicarbonatémie

(de 4 à 3 mmol/L) provoquerait, à $PaCO_2$ constante, l'abaissement du pH de 7,08 à 6,95, et l'augmentation de la concentration plasmatique d'ions H^+ de 83 à 112 nmol/L.

Dans la grande insuffisance hépatocellulaire avec hypoglycémie, le traitement de cette dernière peut à lui seul améliorer l'acidose lactique.

17.4.4.4.2 Traitement des acidoses métaboliques chroniques modérées : pH ≈ 7,25–7,34, bicarbonatémie ≈ 10–18 mmol/L

L'apport oral d'alcalinisant est suffisant, le plus souvent sous forme de bicarbonate de sodium (par exemple eau de Vichy 1 L/j, apportant 3 à 4 g, ou gélules de bicarbonate). Des préparations de citrate de potassium sont indiquées dans les acidoses tubulaires distales de type 1 hypokaliémiques et hypocitraturiques, à la posologie de 5 à 6 g (50 à 60 mmol) par jour. Le traitement des troubles hydroélectrolytiques associés à l'AM est entrepris de façon concomitante.

17.4.5 Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est définie par l'élévation concomitante du pH (> 7,42) et des bicarbonates plasmatiques (> 27 mmol/L).

17.4.5.1 Circonstances de découverte, données de base, compensation respiratoire

L'alcalose métabolique est mise en évidence soit parce que la situation clinique expose à cet accident (par exemple vomissements, traitement diurétique), soit parce qu'un ionogramme plasmatique demandé systématiquement révèle une augmentation du CO_2 total plasmatique. On doit alors affirmer le diagnostic par la mesure des gaz du sang artériel et réunir rapidement les données biocliniques suivantes : état d'hydratation extracellulaire (œdèmes ou signes de DEC, hématocrite, protidémie), kaliémie, calcémie, chlorémie. L'hypochlorémie est constante.

La compensation respiratoire attendue en cas d'alcalose métabolique pure, c'est-à-dire l'hypoventilation alvéolaire d'origine neurologique centrale — connue d'après les données obtenues chez des sujets en alcalose exempts de toute maladie pulmonaire ou respiratoire — est fournie par l'une de ces deux formules :

$$\text{PaCO}_2\,(\text{mmHg}) = 0,9\left[\text{HCO}_3^-, \text{mmol/L}\right] + 15\,(\pm 3)$$

ou

$$\text{Élévation de } 0,7\,\text{mmHg de PaCO}_2\ (\text{au-dessus de } 40\,\text{mmHg})\,(\pm 5\,\%)$$
$$\text{pour chaque élévation de } 1\,\text{mmol/L d'}\left[\text{HCO}_3^-\right](\text{au-dessus de } 25\,\text{mmol/L})$$

Par exemple, pour une bicarbonatémie de 40 mmol/L, la $PaCO_2$ attendue serait de (0,9 × 40) + 15 = 51 mmHg (± 3) ; ou : pour l'élévation de 15 mmol/L de bicarbonatémie (40–25 mmol/L), l'élévation attendue de la $PaCO_2$ serait de :

$$15 \times 0,7\ \text{mmHg} = 10,5,\ \text{soit une valeur de PaCO}_2 : 40 + 10,5 = 50,5\ \text{mmHg}$$

L'hypoventilation alvéolaire s'accompagne d'une hypoxémie ; pour une $PaCO_2$ de 50 mmHg, la PaO_2 est abaissée vers 70 mmHg, et vers 60 mmHg pour une $PaCO_2$ de 60 mmHg.

La création de l'alcalose métabolique implique :

- soit la perte d'acide (bilan négatif d'ions H^+) ;
- soit l'addition de bicarbonates dans les liquides extracellulaires ;
- soit par des mécanismes n'impliquant pas d'anomalie des bilans.

Le maintien de l'alcalose implique l'incapacité ou l'insuffisance du rein à excréter l'excès de bicarbonates retenu dans l'organisme avec persistance d'une acidurie, malgré l'intervention des cellules intercalaires de type B du tubule collecteur cortical capable de secréter des ions bicarbonates (par un contre-transport HCO_3^-/Cl^-), quand elles sont stimulées par l'alcalose métabolique.

Divers facteurs mis en jeu dans la création et le maintien de l'alcalose métabolique sont indiqués dans le Tableau 17.9. Leur intervention sera précisée dans chacune des situations cliniques détaillées ci-après.

17.4.5.2 Signes et conséquences cliniques

L'élévation du pH entraîne un abaissement de la calcémie ionisée avec, inconstamment, paresthésies péribuccales et des membres, contractions musculaires avec signe de Chvostek et au maximum convulsions généralisées. L'alcalose métabolique favorise ou peut même provoquer une hypokaliémie, par transfert du potassium du secteur extracellulaire vers les cellules d'une part, par l'augmentation induite de la kaliurie d'autre part. L'interaction entre l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique est à l'origine d'un véritable cercle vicieux, chaque trouble entretenant et aggravant l'autre.

L'hypoventilation alvéolaire compensatoire et l'hypoxémie qui en résulte peuvent aggraver l'état pulmonaire et neuropsychique de malades insuffisants respiratoires chroniques.

Tableau 17.9 Facteurs de création et de maintien des alcaloses métaboliques

Facteurs	Mécanismes
Contraction des volumes extracellulaires	Effet mécanique de la perte de liquide extracellulaire sans perte d'HCO^- Réabsorption tubulaire des bicarbonates ↑
Hypokaliémie	Réabsorption tubulaire des bicarbonates ↑
Hyperaldostéronisme	Ammoniurie ↑
Élévation de la $PaCO_2$	Sécrétion d'ion H^+ du tubule collecteur cortical ↑ Ammoniurie persistante

Les mécanismes sont diversement associés dans chaque situation particulière. L'hypercapnie a un double effet contradictoire : (a) l'atténuation de la variation du pH sanguin (effet compensatoire) ; (b) l'inhibition partielle de la réponse rénale homéostatique à l'alcalose, par maintien d'une acidurie.

17.4.5.3 Classification et causes des alcaloses métaboliques

Les causes les plus fréquentes d'alcalose métabolique (Encadré 17.13) sont d'une part les vomissements et les aspirations gastriques, d'autre part la prise de diurétiques thiazidiques ou de l'anse. Certaines diarrhées sont compliquées d'alcalose, et non d'acidose, métabolique si la perte fécale de bicarbonate est modérée, et ses conséquences plasmatiques surcompensées par, d'une part, la contraction des volumes extracellulaires et, d'autre part, le transfert intracellulaire d'ions H^+ et l'acidurie excessive entraînée par l'hypokaliémie.

Dans la plupart de ces cas, l'incapacité du rein à excréter les bicarbonates en concentration excessive est reflétée par un pH urinaire acide ou insuffisamment alcalin (de l'ordre de 6 ou 7). Les facteurs impliqués dans ce phénomène sont souvent associés (voir ci-dessus) et sont accessibles au traitement.

En cas d'apport persistant et excessif de bicarbonate de sodium, le pH urinaire peut être approprié, compris entre 7,5 et 8, avec bicarbonaturie élevée et suppression de l'ammoniurie. Cette situation est observée si l'apport est massif, supérieur à 300 mmol (25 g)/j ; en cas d'IRC, les capacités quantitatives d'excrétion rénale des bicarbonates diminuant en proportion du DFG. Dans cette dernière situation, la prise de 2 L d'eau de Vichy par jour pendant plusieurs jours peut entraîner une alcalose métabolique sévère, avec œdèmes périphériques ou (et) viscéraux.

17.4.5.4 Traitement

Il associe traitement étiologique et traitement des désordres hydroélectrolytiques associés à l'alcalose métabolique.

Le traitement étiologique, à visée curative, est parfois suffisant, par exemple : interruption d'un apport excessif de bicarbonate de sodium ; diminution de la posologie et éventuellement adjonction d'un antikaliurétique en cas d'effet indésirable des diurétiques thiazidiques ou de l'anse ; traitement de l'hypercalcémie.

Encadré 17.13 Classification et causes des alcaloses métaboliques

Avec contraction du volume extracellulaire :

- vomissements, aspirations gastriques mal compensées ;
- diurétiques thiazidiques ;
- diurétiques de l'anse ;
- hypercalcémie.

Avec volume extracellulaire normal ou augmenté :

- hyperaldostéronismes secondaires avec hypertension ou œdèmes ;
- hyperaldostéronisme primaire ;
- intoxication par réglisse ou dérivés ;
- hypercortisolismes ;
- apport excessif de bicarbonate de Na ;
- état post-hypercapnie.

Le traitement des troubles associés est fondamental pour rétablir un équilibre acide-base normal. Il comporte : la correction de la DEC et la compensation d'éventuelles pertes hydrosodées persistantes par perfusion de soluté salé physiologique ; la correction de l'hypokaliémie par l'apport de chlorure de potassium.

Le traitement symptomatique de l'alcalose métabolique est indiqué dans les cas rares associant :

- degré extrême d'alcalose : pH supérieur à 7,55, et bicarbonatémie supérieure à 55 mmol/L ;
- signes cliniques menaçants : troubles neuropsychiques, hypoventilation majeure ;
- inefficacité ou efficacité insuffisante des traitements à visée étiologique ou physiopathologique.

L'injection intraveineuse d'acétazolamide (250 mg × 3/24 h) peut contribuer à la correction de l'alcalose métabolique après suppression des désordres associés, DEC et hypokaliémie, que ce médicament est susceptible d'aggraver ou de reproduire. Dans les situations les plus graves, la perfusion d'acide chlorhydrique est envisageable, par un cathéter veineux central dont on vérifie radiologiquement la bonne position, en raison du risque de nécrose veineuse et cutanée : 150 mmol d'HCl sont dilués dans 1 L d'eau distillée ou de glucose ou d'une solution d'acides aminés, et perfusés en 8 à 16 heures, en contrôlant les gaz du sang toutes les quatre heures. L'épuration extrarénale par hémodialyse est indiquée en cas d'alcalose métabolique sévère, résistante au traitement étiologique, dans l'insuffisance rénale oligurique ou l'IRC terminale.

17.4.6 Acidose respiratoire

L'acidose respiratoire est définie par la baisse du pH (< 7,38) et l'élévation de la $PaCO_2$ (> 45 mmHg).

17.4.6.1 Circonstances de découverte, données de base, compensation métabolique

L'hypercapnie est le signe de l'hypoventilation alvéolaire. Elle doit être recherchée devant des signes évocateurs d'insuffisance respiratoire : dyspnée (de tous types), cyanose, encombrement des voies respiratoires, d'autant plus qu'ils sont associés à des troubles neuropsychiques. La mesure des gaz du sang est aussi indiquée dans de nombreux cas d'anomalies radiographiques pulmonaires sans signes cliniques patents. L'hypoventilation est le signe d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique, dont la gravité est jugée à la fois sur le degré d'hypercapnie (d'acidose respiratoire) et sur le degré d'hypoxémie fourni par la mesure des gaz du sang artériel.

En acidose respiratoire aiguë, les phénomènes compensatoires métaboliques sont relativement peu efficaces, parce que les phénomènes rénaux en cause n'ont pas le temps d'atteindre leur pleine efficacité.

> En acidose respiratoire aiguë : élévation attendue de $\left[HCO_3^-\right]$ d'environ 1 mmol/L (au-dessus de 25 mmol/L) par élévation de 10 mmHg de la $PaCO_2$ (au-dessus de 40 mmHg).

Par exemple : pour une élévation aiguë de la $PaCO_2$ à 60 mmHg, l'élévation attendue de la bicarbonatémie sera de 2 mmol/L (environ 27 mmol/L), le pH étant alors de 7,27–7,28.

En situation d'acidose respiratoire chronique, les phénomènes compensatoires rénaux atteignent leur pleine efficacité. C'est l'élévation de la $PaCO_2$ plus que l'abaissement du pH, qui semble stimuler la sécrétion rénale d'ion H^+ (essentiellement sous forme de NH_4), et la réabsorption/régénération rénale des bicarbonates.

> En acidose respiratoire chronique : élévation attendue de $\left[HCO_3^-\right]$ de 2,5 à 4 mmol/L (au-dessus de 25 mmol/L) par élévation de 10 mmHg de la $PaCO_2$ (au-dessus de 40 mmHg).

Par exemple, pour une élévation chronique de la $PaCO_2$ de 20 mmHg (60 mmHg), l'élévation attendue de la bicarbonatémie (au-dessus de 25 mmol/L) sera de $(2{,}5 \times 2)$ à (4×2) mmol/L (environ 30 à 33 mmol/L), le pH étant alors de 7,31–7,36.

17.4.6.2 Signes et conséquences cliniques

L'acidose respiratoire provoque des troubles neuropsychiques : céphalées, agitation, confusion, encéphalopathie respiratoire avec *flapping tremor*, coma ; une hypertension intracrânienne directement liée à l'hypercapnie peut survenir.

L'hypercapnie diminue la contractilité et l'endurance diaphragmatiques, et favorise ainsi l'épuisement respiratoire. Elle entraîne souvent une hyperkaliémie modérée (de l'ordre de 5,5 mmol/L) par transfert du potassium des cellules vers le milieu extracellulaire, ce qui peut inhiber partiellement l'ammoniogenèse et la compensation rénale de l'acidose.

17.4.6.3 Causes principales de l'acidose respiratoire

Elles sont classées dans l'Encadré 17.14 selon leur mécanisme.

17.4.6.4 Traitement

Le traitement de l'acidose respiratoire est essentiellement étiologique.

Les détresses respiratoires aiguës avec hypercapnie d'installation aiguë brutale, acidose majeure et hypoxémie sévère (< 60 mmHg) demandent le plus souvent la mise en route de la ventilation artificielle. Dans les situations aiguës de gravité moindre, le recours à la ventilation non invasive peut être efficace et permettre de renoncer à la ventilation artificielle.

Les états d'hypercapnie chronique sont traités dans chaque cas individuel, en associant traitement étiologique, si possible, et mesures symptomatiques : oxygénothérapie au masque, administration de bronchodilatateurs, drainage bronchique, arrêt des médicaments sédatifs ; et en cherchant à éviter le recours à la ventilation artificielle dont le sevrage peut être difficile. L'administration d'acétazolamide est

Encadré 17.14 Causes principales d'acidose respiratoire

Anomalies de la commande neurologique :

- comas de toutes origines ;
- intoxication par sédatifs, hypnotiques, morphine et dérivés ;
- apnée du sommeil ;
- sclérose latérale amyotrophique ;
- paralysie diaphragmatique par compression/envahissement du nerf phrénique.
- neuropathies ascendantes (syndrome de Guillain-Barré) ;
- poliomyélite ;
- diphtérie ;
- myasthénie ;
- intoxication par anticholinestérasique.

Augmentation des résistances ventilatoires :

- bronchopneumopathies chroniques obstructives ;
- emphysème évolué.

Encombrement bronchique :

- phase évoluée des œdèmes pulmonaires cardiogéniques ou lésionnels ;
- cyphoscoliose.

indiquée en cas d'élévation importante et persistante de la bicarbonatémie à la phase d'amélioration de l'hypercapnie (alcalose métabolique post-hypercapnique), un phénomène susceptible de maintenir l'hypoventilation.

17.4.7 Alcalose respiratoire

L'alcalose respiratoire est définie par l'élévation du pH (> 7,42) et l'abaissement de la $PaCO_2$ (< 35 mmHg).

17.4.7.1 Circonstances de découverte, données de base, compensation métabolique

L'alcalose respiratoire est la traduction d'une hyperventilation alvéolaire. Elle est mise en évidence : soit parce que la situation clinique expose à cette situation (par exemple : dyspnée d'une pneumopathie aiguë, d'une embolie pulmonaire ; cirrhose hépatique) ; soit parce qu'un ionogramme plasmatique systématique met en évidence un abaissement du CO_2 total plasmatique. Ce dernier signe peut conduire à tort, si on ne mesure pas le pH artériel, au diagnostic d'acidose métabolique, alors qu'on est en présence de l'abaissement compensatoire de la bicarbonatémie.

En situation d'alcalose respiratoire aiguë ou chronique, l'excrétion nette d'ion H^+ par le rein s'abaisse, avec diminution nette de l'ammoniurie et bicarbonaturie ;

consécutivement, la bicarbonatémie s'abaisse avec hyperchlorémie. La compensation rénale est plus efficace dans l'alcalose respiratoire chronique qu'en situation aiguë. Cette compensation attendue est formulée de la façon suivante :

> En situation d'alcalose respiratoire aiguë : pour une diminution de la $PaCO_2$ de 10 mmHg (en dessous de 40 mmHg), abaissement de $[HCO_3^-]$ de 2 mmol/L (en dessous de 24 mmol/L).

> En situation d'alcalose respiratoire chronique : pour un abaissement de la $PaCO_2$ de 10 mmHg (en dessous de 40 mmHg), abaissement de $[HCO_3^-]$ de 4 mmol/L (en dessous de 24 mmol/L).

Par exemple, en situation chronique, pour une $PaCO_2$ de 25 mmHg, $[HCO_3^-]$ sera de 18 mmHg (diminution de 4 mmol/L × 1,5).

17.4.7.2 Signes et conséquences cliniques

Des troubles neuropsychiques, dus au moins en partie à l'abaissement de la calcémie ionisée, peuvent survenir au cours des états d'alcalose respiratoire : paresthésies des extrémités et contractions musculaires, réalisant la crise de tétanie, rarement convulsions généralisées chez des patients prédisposés. La percussion de la joue entraîne une contraction des muscles péribuccaux (signe de Chvostek). Une diminution modérée de la kaliémie et de la phosphatémie peut être observée, par transfert de ces ions du milieu extracellulaire vers les cellules. L'hypocapnie entraîne une réduction du débit sanguin cérébral, dont l'importance clinique est incertaine : cet effet est utilisé dans le traitement de l'œdème cérébral post-traumatique ou postopératoire.

17.4.7.3 Causes principales des alcaloses respiratoires

On distingue fondamentalement (Encadré 17.15) :

- les alcaloses respiratoires avec hypoxémie (PaO_2 < 85 mmHg) par maladie pulmonaire ou séjour en altitude, le centre respiratoire étant stimulé par la baisse de la PaO_2 ;
- les alcaloses respiratoires non hypoxémiques (PaO_2 ≥ 100 mmHg), l'hyperventilation étant d'origine primitivement cérébrale.

Fréquente, l'hyperventilation de la cirrhose hépatique évoluée est de mécanisme mal connu : sensibilité accrue des chémorécepteurs centraux à la $PaCO_2$; rôle d'une concentration élevée de la progestérone (comme dans la grossesse) ; hyperventilation compensatoire d'une anomalie latente de la diffusion pulmonaire mise en évidence par la mesure de la DLCO. On remarque que dans la cirrhose avec hypergammaglobulinémie polyclonale, la diminution de la bicarbonatémie peut révéler aussi bien une AM (acidose tubulaire distale) que le phénomène compensatoire d'une alcalose respiratoire.

Encadré 17.15 Causes principales des alcaloses respiratoires

Alcalose respiratoire hypoxémique (d'origine pulmonaire ou environnementale) :

- embolie pulmonaire ;
- pneumopathie aiguë ;
- œdème aigu pulmonaire ;
- atélectasies ;
- pneumopathies interstitielles, fibroses pulmonaires ;
- séjour en altitude.

Alcalose respiratoire non hypoxémique :

- hyperventilation d'origine psychogène : états anxieux chroniques, crises d'angoisse, attaques de panique ; états douloureux ;
- états septiques graves ;
- affections tumorales, vasculaires, du système nerveux central ;
- cirrhose hépatique évoluée ;
- intoxication salicylée ;
- ventilation artificielle mal contrôlée ;
- grossesse.

17.4.7.4 Traitement de l'alcalose respiratoire

C'est avant tout le traitement de sa cause. L'oxygénothérapie à fort débit est indiquée en cas d'hypoxémie. L'administration de sédatifs ou d'anxiolytiques légers est, à l'évidence, contre-indiquée dans l'hyperventilation des états hypoxémiques comme dans celle de la grossesse ; à l'opposé ces médicaments peuvent être utiles dans les hyperventilations normoxémiques d'origine psychogène.

17.4.8 Troubles complexes de l'équilibre acide-base

Les troubles « mixtes » associent l'association d'un trouble métabolique et d'un trouble respiratoire de même sens (acidoses ou alcaloses) se traduisant par l'insuffisance ou même l'absence du phénomène compensatoire attendu du trouble considéré cliniquement ou sur les données de l'anamnèse comme primitif.

Les troubles « opposés » associent un trouble métabolique et un trouble respiratoire de sens opposés, une acidose et une alcalose. Le signe en est le caractère apparemment excessif de la compensation du trouble considéré comme primitif. Dans les désordres mixtes, les valeurs du pH sanguin sont très éloignées de la normale. Dans les désordres complexes opposés, les valeurs du pH sanguin sont normales ou proches de la normale.

17.4.8.1 Quelques exemples de désordres mixtes de l'équilibre acide-base : pH sanguin très modifié

17.4.8.1.1 Acidoses mixtes

17.4.8.1.1.1 Caractères biocliniques En cas d'acidose métabolique primitive, la $PaCO_2$ n'est pas assez basse et peut même être normale ou élevée. En cas d'acidose respiratoire

primitive, la bicarbonatémie n'est pas assez élevée et peut même être normale ou basse. Dans tous les cas, le pH sanguin est très abaissé, souvent inférieur ou égal à 7,10 avec troubles neuropsychiques et collapsus cardiovasculaire patent ou menaçant.

17.4.8.1.1.2 Causes principales des acidoses mixtes Deux exemples de telles situations sont données dans l'Encadré 17.16 et les Tableaux 17.10 et 17.11. Un véritable cercle vicieux pathologique peut être créé dans diverses situations d'acidose mixte, illustré par l'exemple suivant : AM prolongée (lactique) → hyperventilation compensatoire → épuisement musculaire thoracodiaphragmatique → élévation de la $PaCO_2$ → aggravation de l'hypocontractilité diaphragmatique.

17.4.8.1.1.3 Traitement Les acidoses mixtes sont des situations graves, menaçantes pour la vie, demandant un traitement d'urgence en service de soins intensifs. Les principes des traitements de l'AM et de l'acidose respiratoire s'appliquent. Dans la plupart des cas, la ventilation artificielle après intubation trachéale est la première mesure, d'importance vitale, à prendre.

17.4.8.1.2 Alcaloses mixtes

17.4.8.1.2.1 Caractères biocliniques En cas d'alcalose métabolique primitive, la $PaCO_2$ est insuffisamment élevée et peut même être normale ou basse. En cas

Encadré 17.16 Quelques causes d'acidose mixte

Épuisement respiratoire au cours d'acidoses lactiques prolongées
Insuffisance respiratoire (infection, encombrement bronchique, état postopératoire) au cours d'une insuffisance rénale aiguë
Hyperlactacidémie au cours d'insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie sévère ($PaO_2 < 50$ mmHg)

Tableau 17.10 Acidose mixte : exemple 1

Acidose métabolique lactique ; épuisement respiratoire	
Données initiales $[HCO_3^-]$: 12 mmol/L $PaCO_2$: 26 mmHg pH : 7,29	Données après quelques heures $[HCO_3^-]$: 14 mmol/L $PaCO_2$: 45 mmHg pH : 7,12

Tableau 17.11 Acidose mixte : exemple 2

Acidose respiratoire primitive par poussée aiguë de bronchopneumopathie chronique avec hypoxémie majeure, compliquée d'acidose lactique	
Données initiales $PaCO_2$: 65 mmHg $[HCO_3^-]$: 32,5 mmol/L pH : 7,32	Données ultérieures $PaCO_2$: 65 mmHg $[HCO_3^-]$: 13 mmol/L pH : 6,92

d'alcalose respiratoire primitive, la bicarbonatémie est insuffisamment abaissée et peut même être normale ou élevée.

Les causes principales et un exemple d'alcalose mixte sont donnés dans les Encadrés 17.17 et 17.18.

17.4.8.1.2.2 Traitement Le traitement est essentiellement étiologique et physiopathologique. Dans quelques cas, la part métabolique d'une alcalose extrême peut être traitée par la perfusion d'HCl 0,15 M (voir ci-dessus « Alcalose métabolique »).

17.4.8.2 Désordres opposés de l'équilibre acide-base : pH sanguin proche de la normale

17.4.8.2.1 Acidose métabolique et alcalose ventilatoire

La bicarbonatémie et la $PaCO_2$ sont très diminuées, nettement au-delà de la compensation attendue pour chacun de ces troubles envisagés individuellement. Les causes principales de cette situation sont :

- l'intoxication salicylée, associant la stimulation du centre respiratoire et l'accumulation d'acide acétylsalicylique ;
- la ventilation artificielle de sujets initialement en état d'AM ou d'acidose mixte.

Encadré 17.17 Causes d'alcaloses mixtes

Aspirations gastriques au cours d'une ventilation artificielle avec abaissement excessif de la $PaCO_2$

Diurétiques thiazidiques ou de l'anse au cours d'une cirrhose hépatique décompensée avec hyperventilation

Apport excessif de bicarbonate de sodium pour un état d'acidose métabolique, et persistance de l'hyperventilation après normalisation de la bicarbonatémie

Encadré 17.18 Alcalose mixte : cirrhose hépatique avec hyperventilation centrale ; effets d'un diurétique thiazidique après sept jours de traitement

Données initiales :

- $PaCO_2$: 29 mmHg ;
- $\left[HCO_3^-\right]$: 20 mmol/L ;
- pH : 7,46.

Données après sept jours :

- $PaCO_2$: 32 mmHg ;
- $\left[HCO_3^-\right]$: 32 mmol/L ;
- pH : 7,62.

17.4.8.2.2 Alcalose métabolique et acidose respiratoire

La bicarbonatémie et la $PaCO_2$ sont augmentées, nettement au-delà de la compensation attendue pour chacun de ces troubles envisagés individuellement. Une telle situation, non exceptionnelle, est observée chez l'insuffisant respiratoire recevant des diurétiques thiazidiques ou de l'anse, ou, parfois, consécutivement à des vomissements, ou à des aspirations gastriques mal contrôlées. Bien que le pH soit proche de la normale, c'est une situation grave parce que l'élévation de la bicarbonatémie tend à aggraver l'hypoventilation et l'hypoxémie. La ventilation artificielle peut être nécessaire.

17.5 Troubles de la calcémie

17.5.1 Données fondamentales, bases physiologiques

Le calcium est très inégalement réparti dans l'organisme. Plus de 99 % sont fixés dans l'os qui en contient environ 30 000 mmol (1200 g) chez l'adulte. Les liquides extracellulaires en contiennent environ 25 mmol (1 g). La concentration plasmatique de calcium est de 2,25–2,55 mmol/L (90–102 mg/L) très stable chez un même individu. Le calcium plasmatique se répartit en : calcium lié aux protéines, environ 40 % (environ 0,96 mmol/L) ; calcium ultrafiltrable, environ 60 % (environ 1,44 ± 0,1 mmol/L) dont calcium complexé, environ 10 % (environ 0,24 mmol/L) et calcium ionisé, environ 50 % (environ 1,2 ± 0,1 mmol/L).

Le calcium ionisé, normalement maintenu dans d'étroites limites, a un rôle physiologique fondamental, notamment dans les phénomènes de contraction musculaire ; il peut être aisément mesuré par utilisation d'une électrode spécifique. L'alcalose diminue la fraction ionisée de la calcémie.

Le calcium lié aux protéines l'est essentiellement à l'albumine ; en cas de diminution ou d'augmentation de l'albuminémie, on observe une variation dans le même sens de la calcémie, portant sur la fraction non ionisée, biologiquement inactive. Pour une modification de l'albuminémie de 10 g/L (au-dessous ou au-dessus de 40 g/L), la variation de la calcémie est de 0,2 mmol (8 mg/L). Dans un syndrome néphrotique avec albuminémie de 15 g/L, la calcémie peut être de 1,8 mmol/L, sans modification du calcium ionisé.

Le maintien de la calcémie dans d'étroites limites et ses variations dépendent de l'interaction entre plusieurs facteurs, indiqué dans l'Encadré 17.19.

Seules des variations extrêmes de l'apport alimentaire de calcium sont par elles-mêmes susceptibles de modifier la calcémie.

L'absorption intestinale de calcium dépend de l'apport de calcium : elle est passive si la concentration intraluminale de calcium est supérieure à la concentration dans le milieu extracellulaire ; elle est active dans le cas contraire, stimulée par la vitamine D_3 et la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D_3.

L'excrétion rénale de calcium est dépendante de plusieurs facteurs : charge filtrée, fonction du DFG et de la calcémie ; réabsorption tubulaire du calcium pour 70 % environ proximale, au total de l'ordre de 98 % de la charge filtrée (excrétion fractionnelle

Encadré 17.19 Principaux facteurs déterminants de la calcémie

Apport alimentaire de calcium
Absorption intestinale de calcium
Excrétion fécale de calcium
Excrétion rénale de calcium
Minéralisation osseuse/ostéoclasie
Volume extracellulaire
Équilibre acide-base
Phosphatémie
Facteurs de régulation :

- 1,25-$(OH)_2$ vitamine D_3 ;
- hormone parathyroïdienne (PTH) ;
- récepteur sensible au calcium (CaSR).

de l'ordre de 2 %) stimulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH). Le second messager de la PTH est l'AMP cyclique (AMPc), dont la mesure dans l'urine peut être utile au diagnostic des anomalies de sécrétion de l'hormone. Les autres facteurs stimulant la réabsorption tubulaire de calcium sont : un régime pauvre en sodium, la DEC, les diurétiques thiazidiques, l'amiloride ; à l'opposé la réabsorption tubulaire de calcium est diminuée par l'expansion du volume extracellulaire et les diurétiques de l'anse.

Les phénomènes physiologiques de minéralisation (« accrétion ») osseuse ou d'ostéoclasie contribuent au maintien de la calcémie. L'activation de l'ostéoclasie avec libération de calcium osseux tend à augmenter la calcémie ; la minéralisation osseuse a l'effet inverse. La PTH et les hormones thyroïdiennes stimulent les phénomènes d'ostéoclasie ; la calcitonine au contraire les inhibe. L'action de la 1,25-$(OH)_2D_3$ est double : directement, elle favorise l'activité ostéoblastique de minéralisation osseuse ; indirectement, elle augmente l'effet ostéoclastique de la PTH.

Le récepteur sensible au calcium (CaSR), protéine membranaire des cellules parathyroïdiennes, tubulaires rénales et jéjuno-iléales, détecte les variations de la calcémie, et gouverne ainsi les régulations du métabolisme calcique et de la calcémie par les glandes parathyroïdes, le rein et l'intestin. Les mutations inactivatrices du CaSR le rendent moins sensibles au calcium, inhibent cette régulation de la calcémie et sont à l'origine d'une hypercalcémie. L'inverse est vrai pour les mutations activatrices du CaSR qui provoquent une hypocalcémie.

L'investigation d'un trouble de la calcémie et/ou de la phosphatémie demande dans la plupart des cas les investigations indiquées dans le Tableau 17.12.

17.5.2 Hypocalcémie

Elle est définie par une concentration plasmatique de calcium inférieure à 2,25 mmol/L ; les conséquences de l'hypocalcémie apparaissent seulement si la calcémie ionisée est abaissée ($< 1,1$ mmol/L).

Tableau 17.12 Éléments de l'investigation étiologique d'un trouble de la calcémie et/ou de la phosphatémie chez l'adulte

Examens systématiques
Protidémie, électrophorèse des protides
Calcémie ionisée, protidémie, électrophorèse des protides
Calciurie, phosphaturie/24 h
Clairance du phosphore, réabsorption fractionnelle du phosphore (TRP)
Estimation de la fonction rénale (créatininémie)
Détermination de l'équilibre acide-base plasmatique
Clichés osseux : crâne, mains, bassin, clavicules, rachis, côtes
Examens supplémentaires*
PTH ; PTH-rp plasmatiques
Vitamine D : 25-(OH)D_3, 1,25-$(OH)_2D_3$ plasmatiques
FGF 23 plasmatique
Imagerie : scintigraphie osseuse ; échographie cervicale

*Les examens supplémentaires sont indiqués en fonction des données de l'enquête étiologique initiale.

17.5.2.1 Signes et conséquence cliniques

Les troubles sensitifs de l'hypocalcémie sont des paresthésies péribuccales et des extrémités. Les troubles moteurs comprennent des crampes et des contractions musculaires, en particulier manuelles, la contraction des doigts « en main d'accoucheur » ; la percussion de la joue entraîne la contraction de la musculature péribuccale (signe de Chvostek). L'ensemble des troubles réalisent la crise de tétanie ; dans les cas les plus graves peuvent survenir un laryngospasme avec stridor laryngé et une perte de conscience avec convulsions généralisées. La crise de tétanie est favorisée par la rapidité d'abaissement de la calcémie ; par une alcalose métabolique ou respiratoire (état d'hyperventilation) associée. Dans les hypocalcémies prolongées, des troubles des phanères sont observées ; l'hypocalcémie peut diminuer la force contractile du myocarde et être un facteur d'aggravation d'une insuffisance cardiaque. L'enregistrement électromyographique dans les hypocalcémies avec baisse de la calcémie ionisée montre un aspect caractéristique d'hyperexcitation neurogène, présent même en l'absence de crises de tétanie. L'électrocardiogramme montre un allongement de l'espace QT, le plus souvent asymptomatique.

17.5.2.2 Causes des hypocalcémies

Les mécanismes et les causes principales apparaissent dans l'Encadré 17.20.

Le mécanisme de l'hypocalcémie de l'IRC est détaillé dans le chapitre « Maladie rénale chronique » : le facteur essentiel est le défaut de synthèse du 1,25-$(OH)_2D_3$ dû à la réduction de la masse fonctionnelle tubulaire possédant l'enzyme 1-α-hydroxylase.

17.5.2.3 Traitement

Chaque fois que possible le traitement étiologique, non envisagé ici, est entrepris ; la correction d'une alcalose métabolique ou respiratoire associée est indispensable. Le

Encadré 17.20 Causes principales et mécanismes des hypocalcémies

Hypoparathyroïdie[2] : phosphatémie ↑, PTH[1] ↓, AMPc ↓ :

- post-parathyroïdectomie ;
- nouveau-né de mère hyperparathyroïdienne ;
- autres formes étiologiques[2].

Pseudohypoparathyroïdie (héréditaire) : phosphatémie ↑, PTH ↑, AMPc ↓
Déficits en vitamine D : phosphatémie normale ou ↓, PTH ↑, 25-$(OH)_2D_3$ ↓ :

- carence d'apport ;
- défaut d'exposition solaire ;
- malabsorptions intestinales.

Insuffisance rénale chronique (IRC) : phosphatémie ↑, PTH ↑, 1,25-$(OH)_2D_3$ ↓
Insuffisance rénale aiguë (IRA)
Hyperphosphatémies[2] (hors IRC) : iatrogènes ; syndrome de lyse tumorale
Phase oligurique des rhabdomyolyses avec IRA (dépôts musculaires de calcium)
Pancréatite aiguë hémorragique (dépôts de calcium dans les tissus nécrosés)
Métastases osseuses ostéocondensantes
Hypomagnésémie (≤ 0,4 mmol/L)
Médicaments : anti-épileptiques, foscarnet, anticoagulation par citrate

[1] PTH : hormone parathyroïdienne.
[2] Causes détaillées dans l'Encadré 17.24 « Causes principales des hyperphosphatémies » et dans le texte de la section « Hyperphosphatémie ».

traitement (symptomatique, physiopathologique) de l'hypocalcémie elle-même est décrit ci-dessous.

17.5.2.3.1 Hypocalcémie aiguë symptomatique

L'apport de calcium par voie intraveineuse est indiqué sous forme de : gluconate de calcium : 2,3 mmol de calcium-élément/10 mL ; glubionate de calcium : 2,20 mmol/10 mL ; chlorure de calcium : 4,56 mmol/10 mL. La solution est injectée lentement, ou diluée en soluté salé ou glucose isotonique. La posologie est très variable et à adapter à chaque patient en fonction de l'évolution clinique et biologique. En cas d'urgence extrême (laryngospasme, convulsions hypocalcémiques), l'injection directe lente (en 2 à 3 minutes) de 20 mL de chlorure de calcium (9,12 mmol = 365 mg de calcium-élément) est indiquée.

17.5.2.3.2 Hypocalcémie chronique

En l'absence d'un traitement étiologique efficace, l'apport continu de vitamine D et/ou de sels de calcium est indiqué.

La supplémentation en vitamine D est réalisée par la prise de calcifédiol ou de cholécalciférol.

La supplémentation en calcium consiste en l'apport oral de 0,5 à 2 g de calcium-élément par 24 heures. De nombreuses préparations de divers sels sont disponibles ; le carbonate de calcium (contenant 40 % de calcium-élément) est le sel le plus souvent utilisé : 2 à 5 g/j (0,8 à 2 g ou 20 à 50 mmol de calcium-élément).

En pratique, on doit adapter la posologie de la vitamine D et du calcium, et décider de leur éventuelle association dans chaque cas particulier. Le risque du traitement est la survenue d'une hypercalcémie qu'on prévient par des dosages réguliers de la calcémie, par exemple, une fois par semaine ou toutes les deux semaines dans la période initiale du traitement.

17.5.3 Hypercalcémie

Elle est définie par une concentration du calcium plasmatique supérieure à 2,55 mmol/L ; ses conséquences cliniques sont liées à l'élévation du calcium ionisé supérieure à 1,30 mmol/L. En cas de DEC avec, par exemple, élévation de la protidémie de 70 à 85 g/L et de l'albuminémie de 40 à 55 g/L, la calcémie de 2,45 mmol/L initialement augmente de 0,30 mmol/L ($0,2 \times 1,5$) pour atteindre 2,75 mmol/L, sans élévation de la calcémie ionisée.

17.5.3.1 Signes et conséquences cliniques

L'hypercalcémie est généralement asymptomatique pour des chiffres inférieurs ou égaux à 3 mmol/L, et si elle est d'installation lentement progressive. En cas d'installation brusque et/ou pour des concentrations supérieures à 3,5 mmol/L, l'hypercalcémie peut être menaçante pour la vie.

Les symptômes et signes révélateurs de l'hypercalcémie ne sont pas spécifiques, et il est en conséquence important de l'évoquer chez un patient exposé à ce risque devant l'une ou plusieurs des manifestations décrites ci-après.

Ce sont l'anorexie, la constipation et les vomissements ; une asthénie progressive, de la torpeur ; au maximum s'installe un coma hypotonique. Les signes cardiaques peuvent être purement électrocardiographiques ou être cliniquement patents : raccourcissement de l'espace QT ; troubles du rythme ventriculaire : extrasystoles, tachycardie ventriculaire ; ils sont favorisés par une hypokaliémie associée et contre-indiquent l'administration de digitaliques.

Les signes rénaux sont fonctionnels et organiques.

L'atteinte fonctionnelle affecte la fonction de concentration de l'urine, la fonction d'excrétion du sodium, la fonction d'acidification de l'urine et le DFG.

La diminution du pouvoir de concentration de l'urine entraîne une polyurie hypotonique (osmolalité urinaire < 200 mOsm/kg H_2O) ou proche de l'isotonie, insensible à l'administration d'HAD ou d'un analogue comme la desmopressine. Le plus fréquemment, la polyurie est modérée (environ 3 L/24 h), un véritable DI néphrogénique étant très rare ; en cas de déshydratation extracellulaire (DEC) ou de déshydratatin globale, la persistance d'une diurèse supérieure à 1 L/24 h est inappropriée. Le trouble de la concentration est probablement dû à la diminution de l'expression du canal tubulaire à l'eau, l'aquaporine 2, sous l'effet du CaSR présent dans les cellules tubulaires rénales.

La natriurèse obligatoire (> 30 mmol/L) est inappropriée chez un sujet en état de DEC favorisée par les vomissements.

L'acidurie obligatoire est le troisième signe d'atteinte fonctionnelle tubulaire de l'hypercalcémie. Chez l'homme sain, l'injection de calcium augmente l'excrétion urinaire d'ammoniac et d'acidité titrable, ainsi que la réabsorption tubulaire des bicarbonates ; dans l'hypercalcémie constituée ce trouble provoque ou entretient l'alcalose métabolique associée due aux vomissements.

Le DFG est diminué, dans la plupart des cas, reflet de la DEC associée.

Les lésions organiques rénales de l'hypercalcémie au long cours sont :

- la néphrite interstitielle avec/par dépôts de phosphate de calcium (néphrocalcinose) (voir chapitre « Néphrites interstitielles chroniques ») ;
- la lithiase rénale par hypercalciurie avec ses éventuelles complications obstructives.

Les signes d'hypercalcémie sont diversement associés et sont exceptionnellement réunis chez un même patient. En cas d'hypercalcémie aiguë sévère, le tableau clinique associe des troubles psychiques graves, un état adynamique, une DEC ou globale avec diurèse persistante. En cas d'hypercalcémie modérée prolongée, les signes lésionnels rénaux : lithiase, néphrocalcinose, sont au premier plan.

17.5.3.2 Causes des hypercalcémies

L'hyperparathyroïdie (HPT) primitive et les cancers représentent ensemble environ 80 % des hypercalcémies (Encadré 17.21).

Le diagnostic d'hypercalcémie par hyperparathyroïdie primitive se fonde sur les signes suivants : hypophosphatémie ; diminution de la réabsorption fractionnelle tubulaire et élévation de la clairance du phosphore ; augmentation de la concentration plasmatique de PTH immunoréactive ; augmentation de l'AMPc néphrogénique ; augmentation de la 1,25-$(OH)_2D_3$ plasmatique.

L'élévation de la concentration de PTH peut être modérée, juste au-dessus de la limite supérieure de la normale : elle est cependant inappropriée à l'hypercalcémie et a une grande valeur diagnostique même dans ce cas. La calciurie est le plus souvent élevée en dépit de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium : c'est un effet de l'hypercalcémie elle-même (augmentation de la charge filtrée de calcium) et de l'hyperabsorption intestinale entraînée par la 1,25-$(OH)_2D_3$. L'HPT atteint de manière sélective les femmes jeunes ou d'âge moyen. Une lithiase rénale calcique, ou la découverte systématique d'une hypercalcémie, sont les signes révélateurs dans la majorité des cas. Malgré l'augmentation de l'ostéolyse, les signes osseux radiologiques sont généralement modérés (contrairement à l'atteinte osseuse majeure des formes historiques de la maladie). Le plus souvent l'HPT est en relation avec un adénome d'une des quatre glandes, parfois localisables par échotomographie cervicale ; plus rarement elle est due à l'hyperplasie des quatre glandes.

Les hypercalcémies des cancers sont les plus sévères et les plus fréquentes chez les patients hospitalisés. Leur diagnostic étiologique est souvent évident, l'hypercalcémie survenant au cours d'un cancer solide ou hématologique évolué, connu ou facilement identifié. Les mécanismes de ces hypercalcémies néoplasiques ou paranéoplasiques sont variables.

Encadré 17.21 Causes principales des hypercalcémies

Hyperparathyroïdie :

- hyperparathyroïdie primitive ;
- hyperparathyroïdie tertiaire post-transplantation rénale ;
- cancer parathyroïdien.

Hypercalcémie des cancers :

- métastases osseuses lytiques ;
- hypercalcémies paranéoplasiques :
  - tumeurs solides : par sécrétion de PTH-rp,
  - myélome multiple, lymphomes T : sécrétion de TNF ostéoclastique.

Hypercalcémie par absorption intestinale excessive de calcium :

- intoxication par la vitamine D ;
- hypervitaminoses D granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose, lymphomes) ;
- abus du carbonate de calcium et du lait (*milk-alkali syndrome*).

Autres causes (de mécanismes divers ou mal connus) :

- hypercalcémie idiopathique familiale (par mutation inactivatrice du CaSR[1]) ;
- insuffisance surrénale ;
- crise thyrotoxique aiguë ;
- hypervitaminose A (par dérivés de l'acide trétinoïque) ;
- phase diurétique des rhabdomyolyses aiguës avec insuffisance rénale aiguë.

Causes favorisantes (associées à l'une des causes citées ci-dessus) :

- diurétiques hypocalciuriants : thiazidiques et apparentés, amiloride ;
- immobilisation prolongée.

[1] Récepteur sensible au calcium.

L'hypercalcémie peut être la conséquence d'une ostéolyse évidente radiologiquement soit liée directement à l'infiltration tumorale, soit liée à la sécrétion locale d'une cytokine ostéoclastique par les cellules malignes (TNF-α et β, interleukine-1) comme c'est le cas dans le myélome et les lymphomes T.

Elle peut survenir sans ostéolyse décelable, avec un syndrome identique à celui d'une hyperparathyroïdie primitive (hypophosphatémie, élévation de l'AMPc urinaire), mais concentration basse de PTH plasmatique. Ce syndrome paranéoplasique est lié à la sécrétion par les cellules tumorales d'une protéine de faible poids moléculaire (16 000), la PTH-rp (*related protein*) dont la concentration plasmatique dosable par méthode radio-immunologique est très élevée dans les hypercalcémies des tumeurs solides : cancers bronchopulmonaires, mammaires, ORL, rénaux notamment.

Une hypercalcémie par hyperabsorption intestinale de calcium est observée dans certains lymphomes non hodgkiniens ; la 1,25-$(OH)_2D_3$ plasmatique est élevée en raison d'une production excessive de la 1-alpha-hydroxylase par les cellules malignes

avec transformation excessive du 25-(OH)D_3 en 1,25-$(OH)_2D_3$. La PTH plasmatique est basse et la phosphatémie normale.

Dans la sarcoïdose, la concentration de 1,25-$(OH)_2D_3$ est également élevée, par excès de production de 1-alpha-hydroxylase des cellules du tissu granulomateux, et celle de la PTH est abaissée.

Dans les intoxications par la vitamine D, la concentration sérique de 25-(OH)D_3 est électivement élevée, alors que celle de 1,25-$(OH)_2D_3$ est normale.

17.5.3.3 Traitement

17.5.3.3.1 Hypercalcémie aiguë symptomatique

Les mesures prises en secteur de soins intensifs sont de trois ordres :

- réhydratation, mesure indispensable à l'efficacité des autres thérapeutiques ;
- thérapeutique physiopathologique, destinée à abaisser la calcémie en tenant compte de son mécanisme ;
- thérapeutique étiologique chaque fois que possible, non envisagée en détail ici, par exemple : ablation d'un adénome parathyroïdien, chimiothérapie antinéoplasique, arrêt de l'apport de vitamine D et/ou de calcium.

La réhydratation est réalisée par l'apport de soluté salé : isotonique en cas de DEC isolée ; hypotonique à 4,5 ‰ en cas de déshydratation globale avec hypernatrémie (voir Section 17.2.1.3 « Hypernatrémie »). Le volume à apporter est fonction de la perte de poids et de la gravité des signes d'hypovolémie, la perfusion initiale d'un litre de soluté salé isotonique en quatre heures étant souvent indiquée en première intention.

Le furosémide donné par voie intraveineuse à posologie élevée augmente la calciurie et peut être indiqué dans quelques cas d'hypercalcémies extrêmes, quand la déshydratation a été corrigée, et en continuant à compenser exactement la diurèse et les pertes hydrosodées et de potassium, mesurées toutes les deux à trois heures.

La thérapeutique physiopathologique inclut diverses mesures, dépendantes de la cause de l'hypercalcémie :

- hypercalcémie par hypervitaminose D exogène ou endogène : injection intraveineuse d'hydrocortisone, 100 à 300 mg/j, qui inhibe l'effet intestinal de la vitamine D ;
- hypercalcémie avec ostéolyse excessive : deux thérapeutiques réduisant l'activité ostéoclastique sont disponibles : la calcitonine, les diphosphonates.

La calcitonine de saumon est injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la posologie de 4 à 8 unités par kilo toutes les 12 heures ; la calcitonine humaine peut être donnée par voie intraveineuse : injection lente, ou perfusion de 2 mg/j ; les effets secondaires sont négligeables.

Les diphosphonates sont administrés par perfusion intraveineuse, dont, parmi les plus utilisés : étidronate : 7,5 mg/kg/j en soluté isotonique de glucose ou de chlorure de sodium, à perfuser en trois à six heures ; clodronate : 4 à 6 mg/kg/j, à perfuser dans les mêmes conditions ; pamidronate : 90 mg (6 ampoules) dans un litre de soluté isotonique, à perfuser en 24 heures ; zolédronate : 4 à 8 mg/j.

En pratique, il est logique d'associer d'emblée dans les hypercalcémies les plus sévères la calcitonine, d'action rapide (quelques heures) et brève, et un diphosphonate,

d'action retardée (environ 48 heures) et prolongée. La durée du traitement est à déterminer dans chaque cas individuel par les dosages répétés de la calcémie ; elle est aussi fonction de l'efficacité de la thérapeutique étiologique.

Un cas particulier est la survenue d'une hypercalcémie grave au cours d'une IRA ou d'une IRC avancée. Dans ces cas, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale avec dialysat pauvre en calcium est indiquée si les autres traitements sont insuffisamment efficaces.

17.5.3.3.2 Hypercalcémie chronique non ou peu symptomatique

La thérapeutique étiologique est souvent suffisante. Dans les hypercalcémies malignes modérées, les diphosphonates par voie orale peuvent être utiles malgré leur faible biodisponibilité parce qu'en plus de leur effet hypocalcémiant, ils diminuent les douleurs osseuses liées à l'ostéolyse.

Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui simule l'effet du calcium sur le CaSR avec pour conséquence de freiner la sécrétion de PTH ; à la posologie de 30 à 90 mg/j, il peut corriger efficacement l'hypercalcémie chronique de l'hyperparathyroïdie primitive chez des patients non opérables ou refusant la parathyroïdectomie.

17.6 Troubles de la phosphatémie

17.6.1 Données fondamentales, bases physiologiques

Le phosphore est très inégalement réparti dans l'organisme. Il est essentiellement intracellulaire (environ 100 mmol/L). Sa concentration extracellulaire (plasmatique) est de 0,8 mmol (25 mg) à 1,45 mmol (45 mg)/L chez l'adulte, d'environ 2 mmol (62 mg)/L chez l'enfant de moins de 15 ans. Le phosphore osseux, environ 20 000 mmol (600 g) et le phosphore cellulaire, environ 3000 mmol (90 g), représentent la quasi-totalité du phosphore de l'organisme.

L'interaction entre les différents facteurs indiqués dans l'Encadré 17.22, et précisés ci-après, détermine la valeur de la phosphatémie.

L'apport alimentaire est de l'ordre de 40 à 50 mmol/j (1200 à 1500 mg) en régime habituel.

L'absorption intestinale du phosphore a lieu dans le jéjunum, est active, dépendante de la vitamine D, le 1,25-$(OH)_2D_3$. Son excrétion fécale correspond normalement au tiers du phosphore absorbé (environ 10–15 mmol/24 h) et est augmentée par les médicaments chélateurs du phosphore.

L'excrétion rénale de phosphore correspondant normalement aux deux tiers du phosphore absorbé (environ 30 mmol/24 h) dépend de sa réabsorption tubulaire, essentiellement proximale et du DFG. L'excrétion fractionnelle du phosphore est normalement de l'ordre de 10–15 %, la réabsorption fractionnelle (TRP) est de l'ordre de 85–90 %, et le taux de réabsorption maximal (Tm) est de l'ordre de 1 mmol/L de DFG. Chez le sujet normal, cela correspond à une clairance du phosphore de l'ordre de 15–20 mL/min.

Encadré 17.22 Facteurs déterminants de la phosphatémie

Apport alimentaire de phosphore
Absorption intestinale de phosphore :

- excrétion rénale de phosphore ;
- excrétion fécale de phosphore.

Minéralisation osseuse/ostéoclasie :
- transferts internes de phosphore.

Équilibre acide-base
Facteurs de régulation
Hormone parathyroïdienne (PTH)
1,25-$(OH)_2$ vitamine D_3
Fibroblast growth factor (FGF) 23
Insuline

La PTH est le facteur essentiel de régulation de l'excrétion rénale de phosphore, dont l'effet majeur est de diminuer sa réabsorption tubulaire.

Le FGF 23 secrété par les ostéocytes et les ostéoblastes agit sur le les cellules tubulaires proximales en inhibant la réabsorption du phosphore ; il est normalement stimulé par l'élévation de la phosphatémie.

Les phénomènes de minéralisation osseuse tendent à abaisser la phosphatémie, l'inverse étant vrai pour les phénomènes d'ostéoclasie.

Le transfert de phosphore du milieu extracellulaire vers les cellules est favorisé par l'insuline.

Les investigations nécessaires au diagnostic d'un trouble de la phosphatémie sont indiquées dans le Tableau 17.12.

17.6.2 Hypophosphatémie

Elle est définie chez l'adulte par une concentration plasmatique inférieure à 0,8 mmol/L ; des signes apparaissent pour des concentrations inférieures à 0,5 mmol/L : musculaires, sanguins, neuropsychiques.

17.6.2.1 Signes

Dans la majorité des cas, l'hypophosphatémie correspond à une déplétion cellulaire en phosphore, responsable des signes.

L'atteinte musculaire striée se traduit par une rhabdomyolyse, avec œdème musculaire, élévation de la créatine-kinase sérique et myoglobinurie. L'atteinte diaphragmatique entraîne une hypocontractilité, susceptible de retarder le sevrage de la ventilation artificielle en situation postopératoire ou postcomateuse. L'hypophosphatémie peut également diminuer la performance myocardique. Expérimentalement, elle entraîne chez le chien un œdème musculaire avec augmentation du

contenu musculaire en Na et H_2O, et diminution de la différence de potentiel transmembranaire.

Les manifestations hématologiques sont essentiellement érythrocytaires, consécutives à la déplétion érythrocytaire en 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) et en adénosine triphosphate (ATP) ; leur concentration diminue de moitié quand la phosphatémie s'abaisse à 0,10–0,20 mmol/L. La diminution du 2,3-DPG érythrocytaire augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et inhibe ainsi sa délivrance aux tissus. La $P_{50}O_2$ est de l'ordre de 15 mmHg PaO_2 en cas d'hypophosphatémie profonde, au lieu de 25 mmHg chez le sujet normal. La diminution de concentration en ATP affecte les érythrocytes et les polynucléaires neutrophiles. Une anémie hémolytique aiguë microsphérocytaire peut survenir pour des phosphatémies inférieures à 0,35 mmol/L. En outre la diminution de l'ATP des leucocytes peut entraîner une diminution de leur activité bactéricide et favoriser la survenue d'infections bactériennes.

L'atteinte du système nerveux se manifeste par des troubles neuropsychiques, probables reflets de l'hypoxie cérébrale, elle-même liée au déficit érythrocytaire en 2,3-DPG. L'encéphalopathie hypophosphorémique comporte une dysarthrie, des troubles de la vue, des convulsions généralisées, un coma dans les cas les plus sévères. Des paralysies périphériques simulant un syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées.

17.6.2.2 Causes des hypophosphatémies

Les mécanismes et les causes des hypophosphatémies sont énumérés dans l'Encadré 17.23. Parmi ces causes, l'hyperparathyroïdie primitive est à l'origine d'hypophosphatémies le plus souvent modérées. En revanche, des hypophosphatémies majeures sont fréquentes chez les patients dénutris, particulièrement les alcooliques, et chez les patients hospitalisés. Elles peuvent être au moins en partie iatrogènes : administration non contrôlée d'antiacides, alimentation parentérale non supplémentée en phosphore.

17.6.2.3 Traitement

Les hypophosphatémies sont curables par l'apport de phosphore

17.6.2.3.1 Hypophosphatémies sévères symptomatiques

La voie parentérale est nécessaire dans les cas les plus sévères, et en cas d'impossibilité d'apport oral. La solution suivante, isotonique au plasma, est perfusée lentement (par exemple 1 L en 24 heures) : NaH_2PO_4 (2,50 g) + Na_2HPO_4 (30 g) + eau distillée QSP (1 L). Cette solution contient 105 mmol/L de PO_4^{2-}. Une solution de phosphate disodique contenant 330 mmol/L de PO_4^{2-} peut également être utilisée. La surveillance lors de la perfusion intraveineuse de phosphate doit être stricte, avec contrôle de la phosphatémie et de la calcémie toutes les quatre à six heures, en raison du risque d'hyperphosphatémie, d'hypocalcémie et de calcifications extrasquelettiques.

17.6.2.3.2 Hypophosphatémies modérées, non ou peu symptomatiques

L'apport oral de phosphore est indiqué : solution associant acide phosphorique et phosphates apportant 25 mmol de phosphore/100 gouttes ; ou comprimé apportant 24 mmol (750 mg) de phosphore. La posologie habituelle est de 25 à 50 mmol/j.

Encadré 17.23 Causes principales des hypophosphatémies

Fuite rénale (clairance du phosphore > 20 mL/min) :

- hyperparathyroïdie primitive.
- syndrome de Fanconi (avec acidose tubulaire proximale) :
- ostéomalacie oncogénique des tumeurs à sécrétion ectopique de FGF 23 ;
- alcalose métabolique ;
- suites de transplantation rénale.

Absorption intestinale de phosphore ↓ (clairance du phosphore < 10 mL/min) :

- hypovitaminose D : rachitisme, ostéomalacie ;
- médicaments antiacides.

Apport alimentaire en phosphore ↓ (clairance du phosphore < 10 mL/min) :

- alcoolisme chronique ;
- dénutrition.

Transfert du phosphore extracellulaire vers les cellules :

- alcalose respiratoire ;
- alimentation et réalimentation parentérale sans apport phosphoré ;
- traitement insulinique du coma diabétique acidocétosique.

Minéralisation osseuse post-parathyroïdectomie (*hungry bone*)
Mécanisme incertain :

- septicémies ;
- courses athlétiques de fond.

17.6.3 Hyperphosphatémie

Elle est définie chez l'adulte par une concentration plasmatique supérieure à 1,45 mmol (45 mg)/L. Les conséquences biocliniques apparaissent à partir de 2 mmol (62 mg)/L.

17.6.3.1 Signes et conséquences cliniques

L'hyperphosphatémie a deux conséquences : l'hypocalcémie et les calcifications extrasquelettiques.

L'hypocalcémie reflète la formation de complexes insolubles de phosphate de calcium, quand le produit phosphocalcique atteint ou dépasse 5,5 (molaire) ou 6800 (mg). Chez des sujets volontaires, recevant une perfusion de phosphate, et lors d'expériences in vitro, on a observé que l'élévation de la phosphatémie de 1 mmol/L entraîne un abaissement de la calcémie d'environ 0,08 mmol/L. Ce phénomène contribue à l'hypocalcémie de l'IRC, et consécutivement à l'hyperparathyroïdie secondaire. De plus, l'hyperphosphatémie inhibe directement la formation de 1,25-$(OH)_2D_3$ par le rein, favorisant également l'hypocalcémie par inhibition de l'absorption intestinale de calcium.

Les calcifications extrasquelettiques sont la conséquence de la formation des complexes phosphocalciques. Elles atteignent divers organes : vaisseaux, tissus articulaires et péri-articulaires, cristallin, tissu interstitiel rénal. Elles sont importantes dans l'IRC :

- par leurs conséquences cliniques visibles : crises de pseudogoutte articulaire ; accidents vasculaires cérébraux ou cardiaques ; difficultés des sutures vasculaires ;
- par leur rôle de facteur non spécifique de progression de l'insuffisance rénale, par dépôts de phosphate de calcium dans le tissu interstitiel rénal.

L'hyperphosphatémie aiguë extrême, atteignant 5 à 7 mmol/L ou plus lors d'une perfusion de phosphate non contrôlée ou d'un syndrome de lyse tumorale postchimiothérapique, peut entraîner des calcifications massives diffuses, atteignant le poumon et le tubule rénal avec nécrose épithéliale et IRA.

17.6.3.2 Causes principales des hyperphosphatémies

Ces causes sont énumérées dans l'Encadré 17.24.

Dans l'IRC, sous l'effet de l'hyperparathyroïdie secondaire, la réabsorption tubulaire proximale de phosphore diminue parallèlement au DFG. Grâce à ce phénomène, l'équilibre du bilan phosphoré est assuré jusqu'à un stade avancé de l'IRC et la phosphatémie reste dans les limites de la normale. Au-delà, pour un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2, l'équilibre du bilan phosphoré ne peut plus être

Encadré 17.24 Causes principales des hyperphosphatémies

Diminution de la clairance rénale de phosphore
Hypoparathyroïdie (PTH ↓) :

- héréditaire ;
- auto-immune avec polyendocrinopathie et candidose ;
- auto-immune par autoanticorps anti-CaSR[1] ;
- post-thyroïdectomie ;
- infiltration ferrique (hémochromatose) post-transfusionnelle.

Pseudohypoparathyroïdie (PTH ↑)
Insuffisance rénale aiguë :

- insuffisance rénale chronique (IRC) ;
- acromégalie.

Transfert de phosphore des cellules vers le plasma par lyse tumorale aiguë post-chimiothérapie : lymphomes, leucémies aiguës, certains cancers solides
Apport excessif de phosphates, intraveineux ou oral
Administration de lavement contenant des phosphates au jeune enfant
Apport excessif de vitamine D

[1] Récepteur sensible au calcium.

assuré qu'au prix d'une augmentation de la phosphatémie, et de la charge filtrée par néphron restant.

17.6.3.3 Traitement

Seul sera envisagé ici le traitement symptomatique de l'hyperphosphatémie et non les traitements étiologiques.

L'hyperphosphatémie aiguë des syndromes de lyse tumorale est prévenue par l'institution d'une chimiothérapie progressive dans les formes très prolifératives de lymphomes et de leucémies ; en cas d'hyperphosphatémie extrême constituée, le maintien ou le rétablissement d'un état d'hydratation normal et l'administration d'un diurétique de l'anse sont indiqués ; l'hémodialyse est nécessaire en présence d'une IRA oligurique.

L'hyperphosphatémie doit être traitée précocement dans l'IRC, par l'apport de médicaments chélateurs du phosphore. Le carbonate de calcium (2 à 5 g/j) permet à la fois la chélation du phosphore et l'apport de calcium en cas d'hypocalcémie ; d'autres sels de calcium (acétate notamment) peuvent également être utilisés. Un autre chélateur, comme le sévélamer (800 à 2400 mg/j), non calcique, est indiqué dans l'IRC quand l'hyperphosphatémie est accompagnée d'une calcémie normale ou élevée sous traitement par carbonate de calcium.

Bibliographie

Abramow M, Cogan. Tableaux cliniques et physiopathologie des hyponatrémies induites par les diurétiques. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1983. p. 59–80.

Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Engl J Med 1998;338(26-34):107–11.

Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. Kidney Int 2009;76:1239–47.

Alzahrani A, Levine M. Primary hyperparathyroidism. Lancet 1997;349:1233–8.

Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. Am J Med 2012;125(1125.):[e1-7].

Battle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive nephropathy. N Engl J Med 1981;304:373–80.

Bichet D, Barjon JN, Papukna V. Hypersécrétion de l'hormone antidiurétique chez l'homme. Med Sci (Paris) 1986;2:193–7.

Bonjour JP, Law F, Ferrari S, Rizzoli R. Le peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne : physiologie et physiopathologie. In: Hamburger J, editor. Actualités néphrologiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1993. p. 217–27.

Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadinger M. Effects of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. Am J Med 1988;85:507–12.

Burtey S, Vacher-Coponat, Berland Y, Dussol B. À propos de deux cas de paralysie familiale hypokaliémie. Nephrol Ther 2006;2:379–86.

Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. Lancet 1998;52:306–11.

Chiam P, Tan HC, Bee YM, Chandran M. Oncogenic osteomalacia Spectrum from “benignancy” to “malignancy”. Bone 2013;53:182–7.

Cheng CJ. Extracellular potassium homeostasis. Semin Nephrol 2013;33:237.

Coburn JW, Elangovan L, Goodman WG, Frazao JM. Calcium-sensing receptor and calcimetic agents. Kidney Int 1999;56(Suppl. 73):552–8.

Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2012;94:1041–8.

Courbebaisse M. Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique: régulation et explorations. Nephrol Ther 2011;7:118–36.

Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate and intracellular acidosis : myth or reality. Crit Care Med 2001;29:1088–90.

De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism : from diagnosis to treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19:435–42.

Decaux G, Soupart A. Hyponatrémies hypotoniques : aspects thérapeutiques et controverses. Nephrologie 1994;15:21–6.

Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. Kidney Int 2002;62:2160–6.

DuBose TC. Hyperkalemic metabolic acidosis. Am J Kidney Dis 1999;33:45–8.

Ebah LM, Wiig H, Dawidowska I, et al. Subcutaneous interstitial pressure and volume characteristics in renal impairment with edema. Kidney Int 2013;84:980–8.

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007;356:2064–72.

Ethier J, Magner P-O, Kamel K-S, et al. Évaluation clinique de la sécrétion rénale de potassium : une nouvelle méthode non invasive. Med Sci (Paris) 1988;4:637–42.

Fadini GP, Vigili de Kreutzenberg S, Rigato M, et al. Characteristics and outcomes of hyperglycemic hyperosmolal non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive patients at a single center. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:172–9.

Feraille E, Vogt B, Stoerman C, Favre H. New insights in the pathogenesis of nephrotic oedema. In: Andreucci V, Fine LG, editors. International yearbook of nephrology dialysis transplantation 1995. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 16–26.

Field MJ, Giebisch GJ. Hormonal control of renal potassium excretion. Kidney Int 1985;27:379–87.

Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between calcium content and renal impairment in 246 renal biopsies. Kidney Int 1987;31:93–9.

Harrington JT. Metabolic alkalosis. Kidney Int 1984;26:88–97.

Hausfater P, Mégarbane B, Fabricatore L, et al. Serum sodium abnormalities during nonexertional heatstroke: incidence and prognostic values. Am J Emerg Med 2012;30:741–8.

Kanfer A, Blondiaux I. Complications rénales et métaboliques du lithium. Nephrologie 2000;21:65–70.

Kanfer A, Paillard F. Trou anionique urinaire : intérêt dans l’étude des acidoses métaboliques. In: Richard F, Deray G, editors. Séminaires d’uro-néphrologie. Paris: Éditions de l’Aulne; 2000. p. 201–6.

Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiological approach. Nat Rev Nephrol 2012;10:589–601.

Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43–53.

Lindner G, Schwartz C, Funk G-C. Osmotic diuresis due to urea as the cause of hypernatraemia in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2012;27:962–7.

Messiaen T, Deret S, Mougenot B, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammapathy. Medicine 2000;79:135–54.

Narins RG. Diagnostic insights from the anion gap-bicarbonate relationship. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1018.

Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy in organic acidosis : the case for its continued use. Ann Int Med 1987;106:615–8.

Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD; a systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2009;54:19–37.

Paillard M, Froissart M, Blanchard A. Rein et équilibre acide-base: acquisitions physiologiques récentes. Med Ther 1995;1:195–204.

Reid A, Jones G, Isles C. Hypokalaemia: common things occur commonly. A retrospective survey. JRSM Short Reports 2012;3:80. doi :10258/shorts2012011179.

Richardsqon RMA, Halperin ML. The urine pH: a potentially misleading diagnostic test in patients with hyperchloremic metabolic acidosis. Am J Kidney Dis 1987;10:140–3.

Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. N Engl J Med 1988;319:1065–72. 1127–34.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatremia: more than just a marker of disease severity. Nat Rev Nephrol 2013;9:37–50.

Simon DB, Lifton RP. Des mutations dans les transporteurs ioniques rénaux sont la cause des syndromes d'alcalose hypokaliémique héréditaire (syndromes de Gitelman et Bartter). In: Hamburger J, editor. Actualités néphrologiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1997. p. 323–36.

Slatopolsky E. Hyperphosphatemia. Clin Nephrol 1977;7:138–46.

Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous morbid and iatrogenic entity. Ann Intern Med 1987;107:309–19.

Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:742–7.

Sterns RH, Cox M, Feig PV. Internal potassium balance and the control of potassium concentration. Medicine 1981;60:339–54.

Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373–9.

Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Medicine 2000;79:1–8.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol 2010;7:75–84.

Unwin RJ, Shirley DG, Capasso G. Urinary acidification and distal renal tubular acidosis. J Nephrol 2002;15(Suppl. 5):S142–50.

Van Ypersele de Strihou C, Frans A. The respiratory response to chronic metabolic alkalosis and acidosis in disease. Clin Sci Mol Med 1973;45:439–48.

Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. Kidney Int 2007;71:1310–6.

La biopsie rénale

Renal biopsy

Olivier Kourilsky[a,b]
[a]Ex-chef de service du centre hospitalier sud-francilien, 91014 Evry, France, [b]Professeur honoraire au Collège de médecine des Hôpitaux de Paris, Paris, France
mail : auka@wanadoo.fr

18

Résumé

La biopsie rénale est un examen très important en pratique néphrologique pour établir le diagnostic précis d'une néphropathie, apporter des indications pronostiques et guider le traitement. Dans certains cas, elle est répétée au cours du temps pour suivre l'évolution d'une néphropathie. Elle peut être faite sur des reins natifs ou sur un rein transplanté. C'est un geste invasif qui nécessite une procédure rigoureuse afin d'éviter les complications, rares si on respecte certaines précautions.

Mots clés : Biopsie rénale ; Diagnostic ; Données pronostiques ; Procédures

Abstract

Renal biopsy is in clinical nephrology a tool necessary to diagnose numerous diseases in native as well as in transplanted kidneys, such as adult glomerulopathies, unexplained acute kidney diseases, and acute rejection or other types of diseases affecting the graft; and also to give prognostic information. In some situations, repeated renal biopsies allow to obtain relevant data concerning evolution of kidney lesions, and hence to adapt current therapy, when indicated. Renal biopsy may be performed percutaneously, or via transjugular access in some patients; it is an invasive examination that should be carried out following rigorous procedures and must respect contraindications which prevent hemorrhagic accidents, in that way occurring in only a small percentage of the patients.

Keywords: Renal biopsy; Diagnosis; Prognostic data; Procedures

18.1 Technique

18.1.1 Ponction biopsie percutanée

C'est la technique la plus utilisée. Elle est maintenant effectuée par la majorité des équipes avec un pistolet automatique et sous repérage échographique, si possible en temps réel, ce qui a beaucoup amélioré sa sécurité. Dans certains cas, on peut réaliser un repérage sous scanner. Le pourcentage de réussite est très élevé (près de 99 %)

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. DOI: 10.1016/B978-2-294-73759-6.00018-3

et le taux de complications sévères minime (0,1 à 0,5 %). On utilise en général des aiguilles 14 gauges pour les reins propres et 16 gauges pour les greffons.

L'examen est réalisé au cours d'une brève hospitalisation de deux à trois jours, permettant les vérifications préalables et la surveillance pendant les 24 premières heures après le geste (voir Sections 18.3 et 18.4).

Le patient est installé en décubitus ventral avec un billot placé sous l'épigastre pour maintenir les reins contre la paroi postérieure. Une légère prémédication est utile, surtout chez les sujets anxieux. Après une large anesthésie locale, la ponction est faite au pôle inférieur du rein gauche (sauf en cas de splénomégalie importante). Au moins deux prélèvements sont effectués : un pour microscopie optique et un pour immunofluorescence (voir Section 18.1.3). On considère qu'un fragment pour microscopie optique contenant 10 à 15 glomérules permet une bonne interprétation.

Dans certains centres, cet examen est réalisé par des radiologues interventionnels. Il est important que la prise en charge globale et l'indication restent entre les mains des néphrologues même si l'acte technique est effectué par un radiologue.

18.1.2 Biopsie transjugulaire

La technique de biopsie rénale transjugulaire, plus récente, est utilisée chez des patients ayant des troubles de coagulation importants ou traités par anticoagulants, ou chez des patients obèses. L'abord du rein est effectué par voie endovasculaire en passant par la veine cave, puis la veine rénale, sous contrôle radiologique. Le risque hémorragique est moindre (le saignement s'écoulant en « circuit fermé »), la perforation capsulaire est rare. Le principal inconvénient est représenté par la petite taille des fragments, souvent à prédominance médullaire, et en conséquence un rendement diagnostique moindre.

18.1.3 Biopsie chirurgicale

Les indications de cette technique « historique » sont devenues très rares. Réalisée par chirurgie à ciel ouvert ou laparoscopie, nécessitant bien sûr une anesthésie générale, elle a l'avantage de permettre une hémostase sous contrôle de la vue. Elle n'est utilisée que chez certains patients ayant une contre-indication à la biopsie percutanée ou une impossibilité de réaliser la biopsie par voie transpariétale ou transjugulaire.

18.1.4 Traitement des échantillons prélevés

Le fragment destiné à l'optique est de préférence fixé dans l'AFA (fixateur associant formol, alcool et acide acétique), qui remplace maintenant le Dubosq-Brazil. Le fragment destiné à l'immunofluorescence est plongé dans l'azote liquide. Si un examen en microscopie électronique est prévu, un troisième échantillon doit être immergé dans du glutaraldéhyde.

Les échantillons doivent parvenir aussi vite que possible au laboratoire référent (le prélèvement congelé pour l'immunofluorescence doit voyager dans la carboglace).

18.2 Indications

Les indications de la biopsie rénale sont multiples :

- syndrome de néphropathie glomérulaire, en particulier syndrome néphrotique, à l'exception du syndrome néphrotique pur de l'enfant ou d'un syndrome néphrotique compliquant une néphropathie diabétique chez un patient ayant un diabète ancien et/ou une rétinopathie diabétique ;
- néphropathies au cours de maladies systémiques, infectieuses, hématologiques, qui sont de nature et de mécanismes divers, et dont le type lésionnel guide les indications thérapeutiques ;
- certaines insuffisances rénales aiguës, notamment lorsque le diagnostic de nécrose tubulaire est incertain (apparition progressive de l'insuffisance rénale, signes rénaux ou extrarénaux atypiques, absence de reprise de la diurèse dans les délais habituels) ;
- certaines néphropathies chroniques inexpliquées, avec ou sans insuffisance rénale (à condition que la taille des reins soit encore conservée) ;
- dysfonction du greffon rénal.

Certaines indications sont plus discutables et la biopsie n'est en général pas faite dans ces conditions :

- protéinurie isolée, sans symptômes extrarénaux, moins de 1 g/g (ou 1 g/8,8 mmol) de créatininurie ;
- hématurie microscopique isolée.

18.3 Bilan préparatoire et contre-indications

18.3.1 Information

L'information du patient et le recueil de son consentement sont une obligation légale. Un document concernant la biopsie rénale est disponible sur le site de la Société de néphrologie.

18.3.2 Bilan préparatoire

Les examens indispensables sont l'échographie rénale, afin de vérifier la taille des reins et l'absence d'anomalie morphologique ou urologique (et d'éliminer un rein unique), le groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières, la numération-formule sanguine avec plaquettes, le taux de prothrombine et le temps de céphaline activée. L'interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux, de médicaments susceptibles d'interférer avec l'hémostase (antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens) est capital. Ces médicaments doivent être arrêtés plusieurs jours avant la biopsie.

Le temps de saignement est utilisé par plus de la moitié des équipes bien que sa valeur prédictive soit discutable. Le test d'agrégation plaquettaire, de meilleure valeur prédictive, est encore peu répandu. En cas de temps de saignement allongé, ou d'insuffisance rénale chronique qui majore le risque de saignement, un traitement empirique par perfusion de desmopressine (DDAVP : 0,3 μg/kg) est souvent prescrit,

cette mesure étant capable de normaliser le temps de saignement en une heure environ et pour une durée de plusieurs heures

18.3.3 Contre-indications

En dehors des contre-indications légales (absence de consentement), la plupart des contre-indications de la biopsie rénale sont relatives ou temporaires.

18.3.3.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle non contrôlée est une contre-indication de principe ; la biopsie peut être effectuée lorsque les chiffres sont égaux ou inférieurs à 140/90 mmHg sous traitement.

18.3.3.2 Troubles de l'hémostase (constitutionnels ou acquis – en particulier dus à un traitement médicamenteux)

Ils contre-indiquent la biopsie tant qu'ils ne sont pas corrigés.

18.3.3.3 Rein natif unique

C'est une contre-indication traditionnelle, mais relative. Elle peut être envisagée si l'indication est impérative, par exemple : syndrome de néphropathie glomérulaire rapidement progressive, insuffisance rénale aiguë inexpliquée.

Il n'en est pas de même pour le rein « unique » transplanté, la biopsie du greffon étant indispensable pour le suivi des patients transplantés.

18.3.3.4 Anomalies anatomiques

Le rein en fer à cheval était autrefois considéré comme une contre-indication. Ce n'est plus le cas actuellement sous réserve d'un repérage soigneux. De même, les anomalies urologiques (kystes…) ou vasculaires (anévrismes…) doivent être analysées avec précision avant d'envisager une biopsie et d'en choisir la technique.

Une insuffisance rénale avec atrophie rénale bilatérale contre-indique la biopsie.

18.3.3.5 Grossesse

La biopsie rénale est en principe contre-indiquée pendant la grossesse en raison des risques potentiels qu'une hypotension hémorragique ferait courir au fœtus. Il est cependant légitime d'y recourir dans les mêmes situations que celles retenues en cas de rein unique.

18.4 Surveillance

En dehors de la biopsie de greffon, qui peut être réalisée en hôpital de jour, il paraît préférable de maintenir une surveillance en milieu hospitalier pendant les

24 premières heures. C'est en effet la période pendant laquelle surviennent 90 % des complications. Certaines équipes ont proposé des durées de surveillance plus brèves (huit heures), mais sur des séries limitées.

La surveillance porte sur la recherche de douleurs au point de ponction, d'une hématurie macroscopique, la pression artérielle et le pouls. La numération globulaire et l'échographie systématique n'ont pas d'intérêt en l'absence de signes de complication.

Il est indispensable que le patient observe un repos en décubitus dorsal pendant les 24 premières heures, et limite son activité physique pendant 10 à 15 jours après la biopsie.

18.5 Complications

La douleur au point de ponction est habituellement modérée et aisément contrôlée par les antalgiques. Elle peut être plus importante en cas d'hématome périrénal volumineux.

La complication la plus fréquente est une hématurie macroscopique transitoire. Survenant dans 10 % des cas environ, elle justifie une hydratation abondante. Rarement, elle peut être prolongée et entraîner une déglobulisation ou un caillottage de la voie excrétrice. Une angiographie est alors indiquée afin d'envisager une embolisation sélective.

L'hématome périrénal asymptomatique de petite taille est très fréquent, comme cela a été montré par les échographies systématiques, et régresse spontanément (d'où l'importance du repos après la biopsie). Il est parfois beaucoup plus important (environ 6 % des cas) et responsable de douleurs, de déglobulisation, parfois d'un épisode hypotensif, mais il justifie rarement une ou un geste chirurgical.

Une fistule artérioveineuse peut se développer au point de ponction dans 10 % des cas, justifiant l'auscultation systématique de la fosse lombaire après biopsie : elle se ferme spontanément dans la plupart des cas.

D'autres complications ont pu être observées (ponction d'autres organes : rate, côlon, pancréas…). Elles ont pratiquement disparu depuis l'utilisation du repérage échographique en temps réel.

Dans l'ensemble, des complications bénignes surviennent chez environ 13 % des malades. Les complications sévères nécessitant une intervention thérapeutique (embolisation ou intervention chirurgicale) sont beaucoup plus rares (moins de 0,5 %). Les techniques d'embolisation ont rendu exceptionnel le recours à une néphrectomie d'hémostase. Une transfusion est nécessaire dans 0,3 à 6 % des cas. Les complications vitales ne sont heureusement pratiquement plus observées (moins de 0,1 %).

La biopsie rénale, indispensable dans bien des situations, demeure un geste invasif qui doit être effectué avec minutie et dans le respect des contre-indications (souvent temporaires).

Bibliographie

Bollée G, Moulin B, Martinez F, Meulders Q, Rougier JP, Baumelou A, et al. Pratique de la biopsie rénale : résultat d'une enquête en France, revue de la littérature et recommandations. Nephrol Ther 2012;8:168–76.

Lefaucheur C, Nochy D, Bariety J. Biopsie rénale : techniques de prélèvement, contre-indications, complications. Nephrol Ther 2009;5:331–9.

Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J. Biopsie rénale : les différentes techniques. Nephrol Ther 2009;5:314–30.